

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N° 738

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'UNIVERSITÉ)

PAR

SOK HEANGSUN

Né le 7 mars 1927, à Phnom-Kong (Kampot) Cambodge

Présentée et soutenue publiquement le 30 juin 1958

L'HEMOGLOBINE E AU CAMBODGE

Président : M. GALLIARD, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1958

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'UNIVERSITÉ)

PAR

SOK HEANGSUN

Né le 7 mars 1927, à Phnom-Kong (Kampot) Cambodge

Présentée et soutenue publiquement le 30 juin 1958

L'HEMOGLOBINE E
AU CAMBODGE

Président : M. GALLIARD, Professeur



PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Carnot (P.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevassu (M.), Debré (R.), Delbet (P.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié (Ch.), Sézary (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Bichat JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Broussais DE GENNES (L.)
	Cochin MOREAU (R.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque LACOMME (M.)
	Port-Royal VARANGOT (J.)
Clinique d'obstétrique et de gynécologie	LANTUÉJOU (P.)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique de pneumo-phthisiologie	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)

	MM.
Clinique urologique	FÉY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAÎTRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS ET AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	{ DELMAS (A.) <i>pr. s. ch.</i> CABROL (C.) DEBEYRE (J.) OLIVIER (G.)	Neurologie	{ LHERMITTE (F.) GRASSET (J.) LE LORIER (G.) LEPAGE (F.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i> BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.)	Obstétrique	{ MERGER (R.) MORIN (P.) RAVINA (J.) ROBEY (M.)
Bactériologie	{ NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i> CHRISTOL (D.)	Ophtalmologie	{ BRÉGEAT (P.) DESIGNES (P.)
Biochimie médicale	{ ETTORI (J.) <i>pr. s. ch.</i> DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.) SCHAPIRA (R.)	Orthopédie	{ JUDET (R.)
Biologie médicale	{ BOURLIÈRE (F.)	Oto-rhino- laryngologie	{ AUBRY (M.) MADURO (R.)
Dermato- Syphiligraphie	{ DUPERRAT (F.)	Parasitologie	{ BRUMPT (L.-C.) CHABAUD (A.)
Embryologie	{ TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)		{ ABOULKER (P.) BARCAT (J.) BAUMANN (J.) CAUCHOIX (J.) DUBOST (C.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) GOSSET (J.) LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.) MATHEY (J.) OLIVIER (Cl.) POLLEUX (F.) THOMERET (G.) VERNE (J.-M.)
Histologie	{ COIJARD (R.) N... N...	Pathologie chirurgicale	{
Hydrologie	{ CORNET (A.)		{
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEPARIS (M.) <i>pr. s. ch.</i>		{
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R.)		{
Médecine légale	{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> GAULTIER (M.) HADENGUE (A.)		{
Médecine du travail	{ ALBAHARY (C.)	Pathologie expérimentale	{ LOEPER (J.) MAURICE (P.)
Neuro-chirurgie	{ DAVID (M.)		{

	MM.		MM.
Pathologie médicale	BOUDIN (G.)	Pharmacologie	{ CHEYMOL (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BOUVIER (J.-B.)		{ LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BRICAIRE (H.)	Physiologie . . .	{ BARJETON (D.) <i>pr. s. ch.</i>
	BRISAUD (H.)		{ PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	CASTAIGNE (P.)		{ DEJOURS (P.)
	CONTE (M.)	Physique	
	DEROT (M.)	médicale	{ DJOURNO (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	DOMART (A.)		{ GOUGEROT (L.)
	LAMOTTE (M.)	Pneumo-	
	LAROCHE (C.-P.)	Phthisiologie . .	KREIS (B.)
	MACREZ (Cl.)	Psychiatrie . . .	PICHOT (P.)
	MILLIEZ (P.)	Psychiatrie	
	PÉQUIGNOT (H.)	infantile	MICHAUX (L.)
	PERRAULT (M.)	Rhumatologie . .	DELBARRE (F.)
	RAMBERT (P.)	Stomatologie . .	{ CERNÉA (P.)
	ROYER (P.)		{ CHAPUT (Mme A.)
Pédiatrie	THIEFFRY (St.)	Thérapeutique .	CHASSAGNE (P.)
	TURIAF (J.)	Urologie	KUSS (R.)
	WOLFROMM (R.)		
	N...		
	JOSEPH (R.)		
	MOZZICONACCI (P.)		
	POLONOVSKY (Cl.)		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	AMELINE (A.)	Clinique	
	HUGUIER (J.)	obstétricale . . .	MAYER (M.)
	LÉGER (L.)	Clinique	
	PADOVANI (P.)	ophtalmologique	OFFRET (G.)
	ROUX (M.)	Clinique	
Clinique médicale	DREYFUS (Gilbert)	pédiatrique . . .	LAPLANE (R.)
	HAGUENAU (J.) <i>pr. s. ch.</i>	Clinique	
	KOURILSKY (R.)	psychiatrique .	BARUK (H.)
	MARCHAL (G.)		
Clinique neurologique . .	DE SÈZE (S.)		

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)
 Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction M. le Docteur HAHN (A.)
 Conservateur Mlle GOICHON (A.)
 Bibliothécaires } Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),
 LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LEURS MAJESTES
LE ROI ET LA REINE DU CAMBODGE

Hommage de notre vénération.

A MONSEIGNEUR
LE PRINCE NORODOM SIHANOUK

Qui personnifie la jeunesse Khmère.

A LA MEMOIRE DE MA MERE
ET DE MA GRAND-MERE MATERNELLE

*Dont la tendresse et le dévouement
restent au fond de mon cœur.*

A MON PERE

*Dont le sacrifice est sans bornes et
qui a guidé tous les pas de ma vie.*

A Y KAN

A MES BEAUX-PARENTS

Témoignage de ma tendre affection.

A MON EPOUSE

*Image de douceur et de patience,
qui m'a maintes fois aidé à franchir
les durs moments de ma vie.*

A MES ENFANTS

A MES COUSINS

MADAME ET MONSIEUR DOS-CHUONG

*Envers qui j'ai une grande dette.
Témoignage de ma sincère reconnaissance.*

A MON ONCLE SOK-MEAS

*Dont le dévouement et le sacrifice à
la famille sont sans bornes.
Témoignage de mon admiration et
de mon profond respect.*

A MES FRERES ET SŒURS

A MES BEAUX-FRÈRES ET SŒURS

AUX MIENS

A MES AMIS

A MES CHERS COMPATRIOTES A PARIS

*Qui ont contribué à ce travail en
donnant un peu de leur sang.*

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. GALLIARD

Professeur de Parasitologie à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

*Qu'il trouve ici l'expression de
notre profonde gratitude.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LUCIEN BRUMPT

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse, nous a fait profiter de sa grande expérience.

Qui a déployé d'immenses efforts pour le Cambodge où la découverte de l'hémoglobine E nous ouvre un horizon nouveau tant sur le plan pathologique qu'anthropologique.

Qu'il veuille trouver ici le faible hommage de notre vive gratitude.

A MONSIEUR P.-M. DE TRAVERSE

Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui voulut bien nous faire bénéficier de son expérience en biologie médicale et auprès duquel nous trouvâmes toujours le meilleur accueil.

A MADEMOISELLE M.-L. COQUELET

Assistant à l'Institut de Biologie

Qui s'est aimablement chargée de toute la partie technique de ce travail.

A MADEMOISELLE MONIQUE JOURNES

A qui nous devons également la partie technique de ce travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREAU

Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui nous a généreusement accueilli
dans les laboratoires de recherches de
la Clinique Médicale de l'Hôpital
Cochin.*

*Sentiments de gratitude respec-
tueuse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VALOIS

Officier de la Légion d'Honneur
Directeur du Musée de l'Homme
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui a bien voulu s'intéresser à nos
recherches sur l'anthropologie asia-
tique.*

*Hommage d'admiration et de res-
pect.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR FILLIOZAT

Professeur au Collège de France
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu patronner ce tra-
vail au nom de l'Ecole Française
d'Extrême-Orient.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR MEYNARD

Directeur de l'Ecole Royale de Médecine de Phnom-Penh
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui a manifesté tant de lucidité et
d'efforts pour organiser l'équipement
médical du Cambodge.*

Témoignage de notre vive reconnaissance.

A TOUS NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX
ET A LA FACULTE DE MEDECINE DE PHNOM-PENH

A TOUS NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX
ET A LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

AU SERVICE
DE L'AIDE TECHNIQUE ET ECONOMIQUE FRANÇAISE

*Qui nous a assuré l'aide matérielle
pour pouvoir terminer nos études.*

Faible témoignage de reconnaissance.

CHAPITRE I

GÉNÉRALITÉS SUR LES HÉMOGLOBINES

Depuis longtemps, on sait que le pigment respiratoire peut varier dans l'échelle animale; à côté des hémoglobines, on connaît des hémocyanines, par exemple. Mais chez les mammifères, et particulièrement dans l'espèce humaine jusqu'à une époque récente, on considérait qu'il n'existait qu'une seule hémoglobine. Les altérations pathologiques qu'on avait observées touchaient uniquement l'hème (carboxyhémoglobine, méthémoglobine, etc...).

KORBER, en 1866, et KRUGER, en 1887, montrent dans le sang du fœtus et du jeune enfant la présence d'une hémoglobine résistante à la dénaturation alcaline (R D A), contrairement à l'hémoglobine adulte normale. Ainsi était démontrée la pluralité des hémoglobines humaines. Longtemps après, en 1946, une hémoglobine alcalino-résistante comme celle du fœtus a été observée chez les malades porteurs d'anémie de Cooley. On pensa alors que ce pigment anormal était responsable de la maladie. Ainsi venait s'ajouter à la notion de pluralité, celle du rôle pathologique d'une hémoglobine anormale. Peu à peu, de nouveaux travaux tendent à montrer que l'hémoglobine adulte normale elle-même n'est pas homogène, mais contient plusieurs fractions dont les caractères ne sont pas identiques : solubilité [1], caractères électrophorétiques [2].

Parallèlement, le rôle pathologique de certaines hémoglobines n'était pas perdu de vue et, dès 1927, HAHN et GILLESPIE soulevaient l'hypothèse de leur rôle dans la falciformation des hématies.

La preuve de l'existence d'hémoglobines pathologiques est donnée en 1949 par PAULING, ITANO, SINGER et WELLS qui montrent dans le sang d'un sicklanémique, une hémoglobine douée d'une mobilité électrophorétique différente de celle de

l'hémoglobine adulte normale et qui n'est pas résistante à la dénaturation alcaline [3]. Cette première observation ouvre la voie à de multiples travaux qui ont déjà montré l'existence d'au moins 9 autres hémoglobines anormales dont certaines provoquent des maladies dites hémoglobinoses et les autres sont cliniquement muettes.

A. — CARACTERES DES HEMOGLOBINES HUMAINES

A l'heure actuelle, 10 variétés d'hémoglobines sont connues avec certitude, plusieurs autres sont à l'étude. Suivant l'accord international pris en 1953, on les désigne par les lettres majuscules de l'alphabet, suivant l'ordre chronologique de leur découverte :

A, F, S, C, D, E, G, H, I, J, K, L...

A cette convention, nous voyons qu'il y a deux exceptions : l'hémoglobine fœtale est désignée par la lettre F et l'hémoglobine de la drépanocytose par la lettre S qui rappelle le terme anglo-saxon de « sickling » (falciformation).

Le *tableau I* et les *figures 1, 2 et 3* résument les principales propriétés de ces hémoglobines :

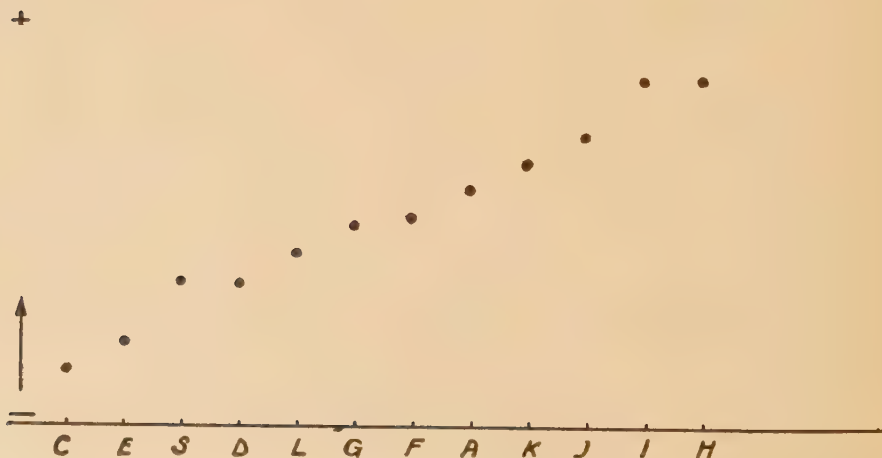


FIG. 1. — Mobilité électrophorétique des différentes hémoglobines humaines à pH 9,2.

Hémoglobines	Fixation d'oxygène	Absorption ultra-violet	Point iso-électrique	Solubilité de l'Hb réduite	Résistance à la dénaturation alcaline
Hb A	normale	Normal 2.910 Å	6,87	= A	—
Hb F	normale	Anormal 2.898 Å	6,98	>	+
Hb S	normale	N	7,09	≪	—
Hb C	normale	N	7,30	>	—
Hb D	normale	N	7,09	=	—
Hb E		N	7,20	=	—
Hb G		N	6,98	<	—
Hb H		N	entre 5,5 — 5,65	≪	—
Hb I	normale	N	entre 5,6 — 6,87		—
Hb J			entre 5,6 — 6,87	>	—

TABLEAU I (d'après CHERNOFF, avec modifications)

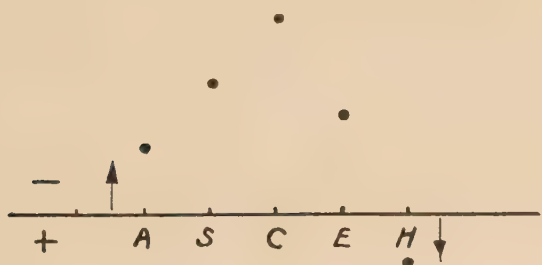


FIG. 2 (*ci-dessus*). — A pH 6,5 le sens de la migration et l'ordre des mobilités sont inversés. Les hémoglobines E et H font exception :

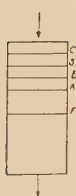


FIG. 3 (*ci-contre*). — Chromatographie sur colonne d'Amberlite IRC 50 à pH 6,5.

1) HEMOGLOBINE ADULTE NORMALE ET HEMOGLOBINE FËTALE

De nombreux travaux ont visé à déterminer si on pouvait mettre en évidence des différences de composition chimique entre les diverses hémoglobines. L'avis est unanime en ce qui concerne l'hème qui est le même pour tous les pigments. Seules les globines diffèrent. L'exploration de la structure de la globine a été tentée par plusieurs procédés : l'étude de la composition en acides aminés des produits d'hydrolyse acide et enzymatique ; la détermination des groupements terminaux aminés et acides ; la mesure polarographique des groupements sulfhydrilés. De tous ces travaux, on peut conclure, dans l'état actuel de nos connaissances, que l'hémoglobine F se différencie nettement de l'hémoglobine A et de ses variantes anormales, dans sa composition (groupements valine terminaux, teneur en isoleucine). L'hémoglobine A et ses variantes anormales forment un groupe très homogène dans lequel il a jusqu'ici été très difficile de mettre en évidence des différences certaines de structure. Ce fait s'affirme lorsqu'on étudie les propriétés physico-chimiques et immunologiques [64] de l'une et des autres.

L'hémoglobine F a une affinité moindre pour l'oxygène que l'hémoglobine A, et une vitesse d'étalement en film mince 10 fois plus faible (BRINKMAN et JONXIS). L'hémoglobine F a une forme cristalline triclinique et l'hémoglobine A une forme orthorhombique, l'hémoglobine F montre dans l'ultra-violet une bande d'absorption située à 2.898 Å et l'hémoglobine A en montre une à 2.910 Å.

Les courbes de relargage montrent une solubilité plus grande pour l'hémoglobine F [4 - 5]. En tampon phosphate 0,1 M, le point iso-électrique de l'hémoglobine F est de 6,98 et celui de l'hémoglobine A de 6,87. Les vitesses de migration électrophorétique de l'hémoglobine A et de l'hémoglobine F étant voisines, la meilleure séparation de ces deux hémoglobines s'obtient par chromatographie sur colonne d'Amberlite [6] ; l'hémoglobine F est plus rapide.

Enfin, grâce à la méthode des courbes de relargage ROCHE et DERRIEN [5 - 7] montrent qu'il existe plusieurs fractions dans les molécules de ces deux hémoglobines. Dans l'ordre de solubilité croissante, ils les appellent :

O, a₁, a'₂, a''₂ pour l'hémoglobine A
f₁, f₂, f₃ pour l'hémoglobine F

*
**

L'hémoglobine adulte normale (Hb A) commence à remplacer l'hémoglobine F à partir des trois derniers mois de la vie intra-utérine. Elle augmente graduellement pour exister pratiquement seule à partir du sixième ou septième mois après la naissance. A la vingtième semaine de la vie intra-utérine, BEAVEN et ses collaborateurs ont trouvé 5 à 8 % d'Hb A, à la naissance environ 20 %, à deux mois 50 % et à quatre mois 80 à 90 % [8]. Le sang de l'adulte présente toujours une petite proportion d'hémoglobine R D A qui ne dépasse pas 2 %.

Tous les auteurs sont d'accord sur la présence d'hémoglobine F jusqu'à l'âge de cinq à six mois; au-delà de cette limite, il y a divergences d'opinions. BRINKMAN et JONXIS avaient pensé qu'à cet âge l'Hb F disparaît totalement, et qu'entre la deuxième et la troisième année apparaît une nouvelle hémoglobine adulte résistante à la dénaturation alcaline (R D A) comme l'Hb F; elle serait en proportion égale ou inférieure à 15 % pendant toute la vie. SINGER et collaborateurs, dans leurs études sur la dénaturation alcaline, montrèrent la persistance de l'hémoglobine F à l'état de trace (2 %) pendant toute la vie et trouvèrent également de l'Hb R D A en proportions assez importantes dans certaines hémopathies acquises ou héréditaires [9]. GAJDOS observa le même fait au cours des anémies expérimentales [11].

D'après leurs expériences, DE TRAVERSE, COQUELET et BRUMPT (L.C.) estiment que l'hémoglobine R D A décroît régulièrement chez le jeune enfant pour tomber, au bout de neuf à seize mois, au-dessous de 2 %, si la mesure est faite sur l'oxy-hémoglobine et de 4 % sur la carboxyhémoglobine, suivant la technique indiquée plus loin [65]. Cette proportion se maintient pendant toute la vie chez le sujet normal.

2) HEMOGLOBINES ANORMALES

Ces hémoglobines ne sont jamais observées dans le sang des sujets normaux. Toutes celles qui ont été décrites jusqu'à présent chez l'homme montrent, au point de vue physico-chimique, des différences très minimes avec l'hémoglobine normale (Hb A). L'étude du pouvoir antigénique même n'a pas, jusqu'ici, apporté de possibilité de distinction pour la plupart d'entre elles. D'après BOIVIN et HARTMANN, plusieurs constituants antigéniques différents sont présents dans les hémoglobines étudiées et la plupart

sont communs à toutes. L'Hb F semble présenter un constituant particulier [64].

Seules, la vitesse de migration électrophorétique et l'étude des solubilités les différencient facilement (*tableau 1* et *fig. 1*). Et encore, une seule technique est parfois insuffisante, ainsi l'électrophorèse ne peut séparer l'hémoglobine D et l'hémoglobine S, mais elles peuvent facilement se distinguer par l'étude de la solubilité ou la falciformation des hématies en milieu réduit. En effet, l'hémoglobine S réduite accompagne la falciformation et précipite dans le tampon phosphate de concentration moléculaire 2,24. Toutes les autres Hb sont solubles dans ce tampon. Si on utilise au contraire un tampon à 2,58 M, on peut distinguer les autres hémoglobines par leur solubilité plus ou moins grande.

ROCHE et DERRIEN ont étendu les recherches d'ITANO en utilisant l'étude des courbes de relargage des différentes hémoglobines oxycarbonées dans les milieux de concentration moléculaire croissante. Ils ont ainsi confirmé la faible solubilité de l'hémoglobine S, y constatant l'existence de deux fractions de solubilité différente, S et S'. Ils ont également étudié l'hémoglobine C, l'hémoglobine D et l'hémoglobine G. La solubilité de l'hémoglobine C est identique à celle de la fraction f et la solubilité de l'hémoglobine D est analogue à celle de l'hémoglobine S. Deux cas d'hémoglobine G étudiés par DERRIEN présentent une courbe de solubilité très inférieure aux fractions f, permettant de montrer une nouvelle différence entre les hémoglobines F et G. Cette dernière reste d'ailleurs imparfaitement connue et nous ne savons encore si les pigments étudiés par EDINGTON et ses collaborateurs [12] chez un Noir de la Côte-de-l'Or et par SCHWARTZ et SPAET [13] dans une famille italienne, sous ce nom, sont bien identiques.

L'étude des autres hémoglobines anormales est encore en pleine évolution. L'hémoglobine H semble avoir des propriétés un peu particulières. Elle se dénaturerait très facilement par une simple congélation, suivie de décongélation [14].

Les hémoglobines I et J ont une mobilité électrophorétique très voisine [16]. En milieu alcalin, elles migrent un peu plus rapidement que l'hémoglobine A [15].

L'hémoglobine K, dans les mêmes conditions a une vitesse de migration semblable [17].

En conclusion, nous voyons qu'il est possible de distinguer, grâce à certaines propriétés physico-chimiques, les différentes

hémoglobines anormales qui peuvent remplacer l'hémoglobine adulte normale dans les hématies. Le support structural de ces propriétés ne nous est pas encore connu exactement. Cependant, des travaux récents, dus à INGRAM [18], nous ont montré qu'on pouvait mettre en évidence, par une technique appropriée (en l'espèce, l'hydrolyse enzymatique de la globine) des différences très faibles, jusqu'ici inaperçues. D'après INGRAM, l'hémoglobine A et l'hémoglobine S donneraient, dans ces conditions, 30 peptides dont 29 seraient identiques dans les deux hémoglobines; le 30^e seul présentant, de l'une à l'autre, une différence d'un seul acide aminé : la valine remplaçant dans l'hémoglobine S l'acide glutaminique de l'hémoglobine A. Ces travaux font espérer que nous arriverons à connaître d'une façon précise la composition et les dispositions spatiales des chaînes polypeptidiques constituant les différentes globines.

B. — GENETIQUE DES HEMOGLOBINES

Les différences chimiques nettes qui existent entre l'hémoglobine F d'une part et le groupe des hémoglobines normale et anormales d'autre part, trouvent un parallèle dans les différences génétiques.

La découverte d'une ou plusieurs hémoglobines anormales dans les hématies d'un sujet oriente le diagnostic vers une affection héréditaire à transmission mendélienne selon le type dominant. Ce terme recouvre plusieurs mécanismes pathologiques dont la gravité est très inégale, allant de la léthalité (sicklanémie et thalassémie majeure) à des états cliniquement bénins ou même à peu près muets (hémoglobinoses C, D ou E à l'état hétérozygote). Toutes ces affections ont pour cause première un trouble de la formation de l'hémoglobine A, qui peut relever :

- 1° De la production d'une autre hémoglobine à la place de l'hémoglobine A (cas des hémoglobinoses).
- 2° D'une diminution de la production de l'hémoglobine A, accompagnée de la synthèse compensatrice de l'hémoglobine F (cas de la thalassémie).

Ces troubles sont les témoins de gènes anormaux.

1) HEMOGLOBINOSES

Les gènes producteurs des hémoglobines A, S, C, D, E, etc..., se conduisent comme des allèles, l'hémoglobine anormale remplaçant l'hémoglobine A, partiellement ou totalement, suivant que le sujet porte ce gène à l'état hétérozygote ou homozygote.

1° Si un seul parent est porteur du gène anormal,

a) à l'état hétérozygote, certains enfants le porteront aussi, les autres seront normaux (fig. 4) :

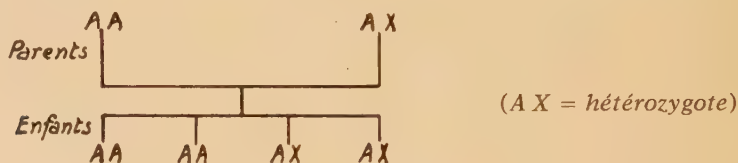


FIGURE 4.

b) à l'état homozygote, tous les enfants seront hétérozygotes (fig. 5) :

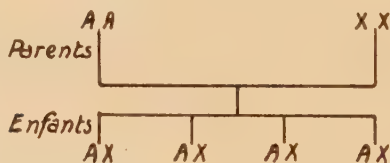


FIGURE 5.

2° Si les deux parents portent le même gène anormal :

a) à l'état hétérozygote, les enfants se présenteront suivant le schéma (fig. 6) : hétérozygotes, homozygotes ou normaux.

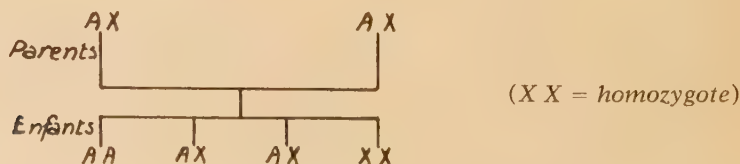


FIGURE 6.

b) si l'un des parents est hétérozygote et l'autre homozygote, la moitié des enfants seront hétérozygotes et l'autre moitié homozygotes (fig. 7); il n'y aura pas d'enfant normal.

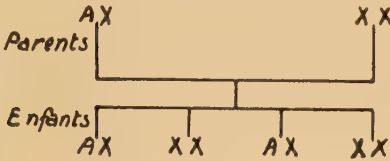


FIGURE 7.

3° Si les deux parents portent des gènes anormaux différents, certains enfants porteront ces deux gènes anormaux : état double-hétérozygote (fig. 8).

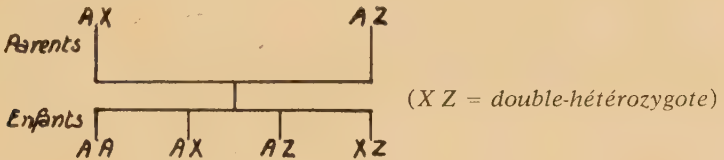


FIGURE 8.

Théoriquement, on devrait trouver chez l'hétérozygote 50 % de chacune des deux hémoglobines, mais les auteurs ont constaté que l'hémoglobine A représente toujours plus de 50 % de la totalité de l'hémoglobine. Ce fait n'a pas encore reçu d'explication certaine. On avait pensé qu'il y avait un rapport entre le raccourcissement de la durée de vie des hématies et la présence de l'hémoglobine anormale qui pouvait être répartie inégalement. Ceci s'est révélé faux. Comme la proportion hémoglobine A/hémoglobine X est très variable, le degré de pénétrance ou d'expressivité des gènes a été évoqué : explication verbale. ITANO a émis une hypothèse séduisante [19]. Il a constaté que la répartition des pourcentages de pigment n'était pas anarchique et que, statistiquement, sur un grand nombre de sujets, le rapport hémoglobine A/hémoglobine X chez les hétérozygotes était toujours voisin de 1,4, 1,9 ou 3. Il en a conclu qu'en réalité le gène de l'hémoglobine A n'était pas unique, mais composé de trois fractions A_1 , A_2 , A_3 , dont l'expressivité se traduit en présence d'un gène anormal par les proportions hémoglobine A/hémoglobine X = 1,4 ou 1,9 ou 3. Cette hypothèse est confirmée

par l'étude des hétérozygotes appartenant à une même famille. L'auteur n'a jamais observé que deux génotypes. Si nous envisageons les parents AA et AS, par exemple, avec le maximum de divergence des gènes A, ils seront A₁ A₂, et A₃ S. Les hétérozygotes issus de cette union ne pourront être A₁ S ou A₂ S. Le résultat est identique si les parents sont, tous les deux, AS.

Jusqu'ici, lorsqu'on a observé des doubles-hétérozygotes SC, les deux Hb étaient en proportions égales, ce qui laisse supposer l'unicité du gène de ces Hb.

Dans une hémoglobinoase à l'état homozygote, on trouve toujours une petite quantité d'hémoglobine RDA qui accompagne l'hémoglobine principale. Diverses hypothèses se sont posées à propos de cette présence d'hémoglobine F (RDA). Rapprochant l'hémoglobine F (RDA) des hémoglobinooses de celle qui prend naissance au cours de multiples anémies, on a pensé à un processus de remplacement faisant appel aux mécanismes fœtaux, hypothèse que semble confirmer l'existence de splénomégalie ou d'hépatomégalie chez de tels malades. Nous verrons que l'intrication des hémoglobinooses avec la thalassémie oblige, depuis peu, à apporter quelques correctifs à ces idées.

2) THALASSEMIE

La thalassémie n'est pas une hémoglobinoase, mais l'étude génétique montre que la transmission héréditaire de la tare thalassémique se fait suivant les mêmes lois.

Au cours de la thalassémie, la formation de l'hémoglobine A est ralentie et on voit apparaître à peu près uniquement chez les homozygotes, de l'hémoglobine fœtale (60 - 90 %). Tout se passe comme si le gène thalassémique, qui n'est pas allélomorphe du gène de formation des hémoglobines, avait une action frénatrice sur la formation de l'hémoglobine A et inversement, favorisait la synthèse compensatrice de l'hémoglobine F.

Grâce à divers travaux, notamment ceux de BESSIS et de ses collaborateurs [20 - 21], nous avons quelques lumières sur le mécanisme de ces actions. Dans le globule rouge thalassémique, le taux de l'hémoglobine est diminué, celui du fer total augmenté comme s'il y avait une impossibilité à la liaison du fer minéral avec la protoporphyrine. De fait, ce corps est en excès dans les hématies. Au microscope électronique, on observe, au niveau des hématies, une surcharge en granules ferrugineux libres (ferritine) et le taux de fer sérique est toujours élevé.

On peut considérer dans ces conditions la présence d'hémoglobine F comme un phénomène de vicariance se rapprochant des faits observés dans la drépanocytose.

L'école américaine accepte l'idée de l'identité entre l'hémoglobine F des cas pathologiques et celle du fœtus normal. Mais certains auteurs français, tels que DERRIEN, utilisant des méthodes physico-chimiques [22] et DIACONO, des méthodes immunologiques [23], ont affirmé récemment une disparité entre l'hémoglobine F normale et l'hémoglobine R D A des thalassémiques.

L'étude du gène thalassémique à l'état hétérozygote montre une grande variété dans les symptômes observés aussi bien au point de vue clinique que biologique. On a, pour expliquer ces faits, évoqué diverses raisons : modification de la pénétrance du gène par des facteurs extrinsèques, linkage de plusieurs gènes semblables ou existence de plusieurs gènes différents. Jusqu'ici, nous n'avons aucune preuve en faveur d'une ou l'autre de ces hypothèses. Peut-être la plus ou moins grande expressivité des gènes d'Hb A avancée par ITANO joue-t-elle un rôle.

* *

On peut observer des sujets qui, cliniquement et biologiquement, présentent des symptômes se rapprochant de ceux d'une hémoglobinoïse à l'état homozygote ou d'une thalassémie majeure, mais pour lesquels l'enquête familiale ne permet pas d'affirmer un tel diagnostic, l'un des parents étant exempt de l'anomalie.

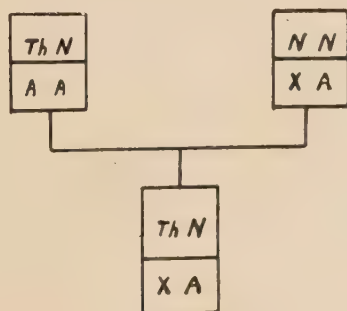


FIGURE 9.

Avec la multiplication des observations, on a constaté que dans ces cas, il s'agissait en réalité d'une double-hétérozygotie

entre thalassémie et hémoglobinoïse, répondant au schéma suivant (*fig. 9*) qui tient compte du fait que le gène thalassémique et le gène des hémoglobinoïses ne sont pas des allèles .

L'enfant issu de l'union indiquée par ce schéma (le père portant une thalassémie mineure, la mère une hémoglobinoïse à l'état hétérozygote) pourra présenter à l'électrophorèse une des deux formules : X A F ou X F.

Il n'est pas exclu, le deuxième résultat étant obtenu par électrophorèse sur papier, qu'il puisse exister une très petite proportion d'hémoglobine A qui pourrait être mise en évidence par électrophorèse en veine liquide.

La seule lecture des électrophorégrammes pourrait faire prendre ces sujets pour des hémoglobinoïses homozygotes, mais l'enquête familiale lève le doute. En l'absence d'une telle enquête, il semble qu'on ait décrit notamment des sicklanémies de gravité relativement faible où l'hémoglobine S était accompagnée d'un pourcentage élevé d'hémoglobine F (jusqu'à 40 %). Il semble à BRUMPT, DE TRAVERSE et Mlle COQUELET, qu'une étude génétique plus approfondie de ces cas aurait montré qu'il s'agissait d'association thalassémie-hémoglobine S. Nous reviendrons sur cette question plus loin, à propos de l'association hémoglobine E - thalassémie où la recherche de l'augmentation de l'Hb A₂ leur a permis de faire le diagnostic des doubles-hétérozygoties.

C. — METHODES DE DETECTION DES HEMOGLOBINES

Toutes les techniques appliquées à l'étude des propriétés physico-chimiques des hémoglobines ne sont pas utilisables communément pour leur détection, soit parce qu'elles ne montrent pas de différences suffisantes d'une hémoglobine à l'autre, soit parce que leur mise en œuvre est trop complexe pour être pratiquée en séries au laboratoire de clinique.

Nous retiendrons trois d'entre elles qui sont utilisées à l'Institut de Biologie de l'Hôpital Cochin suivant les protocoles mis au point par DE TRAVERSE et Mlle COQUELET [65] : l'étude de la migration électrophorétique sur papier en milieu alcalin, la mesure de la résistance à la dénaturation alcaline, l'évaluation de la solubilité à l'état oxygéné et réduit.

1) ETUDE DE LA MIGRATION ELECTROPHORETIQUE

La migration électrophorétique est le caractère qui a permis avec le plus de précision et de facilité, la détection des hémoglobines. On peut dire que l'électrophorèse est à l'origine même de la notion d'hémoglobinopathies, puisque c'est grâce à elle que PAULING et ses collaborateurs [3], en 1949, ont pu distinguer avec certitude l'hémoglobine S de l'hémoglobine adulte normale.

L'électrophorèse en veine liquide, d'abord seule utilisée, est remplacée pour les études cliniques par des techniques plus simples : électrophorèse de zone sur papier et gélose, électrophorèse sur amidon et gel d'amidon. La plus couramment utilisée est l'électrophorèse sur papier.

Les points iso-électriques des hémoglobines s'échelonnent de pH 7,30 pour l'hémoglobine C à pH 6,87 pour l'hémoglobine A et au-delà pour les hémoglobines I, J et K. Soumises à une différence de potentiel de 150 - 200 volts, en tampon alcalin de pH 8,6

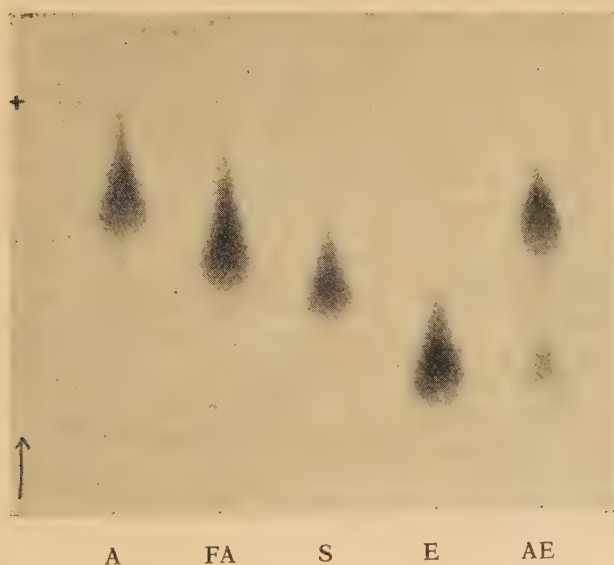


FIGURE 10.

à pH 9,2 et de force ionique faible 0,01 à 0,05, elles migrent vers l'anode avec une vitesse d'autant plus grande que leur point iso-électrique est plus bas (*fig. 1*).

Dans l'impossibilité de mesurer des mobilités absolues par cette technique, la migration des échantillons inconnus est toujours comparée à celle d'hémoglobines connues. Les *figures 10* et *11* montrent des électrophorégrammes de l'hémoglobine normale, de l'hémoglobine fœtale (anémie de Cooley) et de quelques hémoglobines anormales.

L'électrophorèse permet de séparer les diverses hémoglobines pouvant exister dans un même sang. Mais la technique peut prêter à des erreurs surtout si les proportions entre les éléments sont très différentes et si les vitesses de migration sont voisines. Ainsi, le mélange d'Hb A et d'Hb F de l'anémie de Cooley (ou du sang du cordon) se présente sous forme d'une tache allongée légèrement en arrière de l'hémoglobine A. Lorsqu'on a affaire à des hémoglobines à l'état d'hétérozygote (cas de A E, *fig. 10*), le composant mineur peut être entraîné ou retardé par le composant majeur suivant la mobilité de ce dernier. Il est impossible de distinguer l'hémoglobine S de l'hémoglobine D et l'hémoglobine F de l'hémoglobine G qui ont les mêmes mobilités res-



FIGURE 11.

pectives. Mais la falciformation des hématies et la mesure des solubilités caractérisent l'hémoglobine S et l'alcalino-résistance permet de différencier sûrement l'hémoglobine F.

Ces exemples montent la nécessité de ne pas se borner à la seule lecture des électrophorégrammes qui est insuffisante pour la détermination des hémoglobines et de compléter cette technique par les deux autres.

2) MESURE DE LA RESISTANCE A LA DENATURATION ALCALINE

Nous avons déjà dit que c'était KORBER qui, utilisant en 1866 cette méthode, isola l'hémoglobine F de l'hémoglobine A. Toutes les hémoglobines humaines sont dénaturées par les solutions alcalines en une minute à 20°, sauf l'hémoglobine F, qui se dénature beaucoup plus lentement que les autres et, pratiquement, après une minute de contact cette dénaturation est considérée comme nulle. Rappelons que la méthode n'est pas sensible quand le taux d'hémoglobine RDA est inférieur à 2 %, ce qui est pratiquement sans inconvénient puisque ce chiffre est à la limite de la normale. Cette méthode peut être utilisée pour doser l'hémoglobine F dans un mélange ou l'isoler de l'hémoglobine G. L'hémoglobine G ayant la même mobilité électrophorétique que l'hémoglobine F, mais étant dénaturée par les alcalis.

3) EVALUATION DE LA SOLUBILITE A L'ETAT OXYGENE ET REDUIT

La solubilité de certaines hémoglobines anormales dans les solutions concentrées de sels neutres est différente de celle de l'hémoglobine adulte normale. A l'état oxygéné, l'hémoglobine A et l'hémoglobine S ont la même solubilité, mais à l'état réduit, l'hémoglobine S est beaucoup moins soluble que l'hémoglobine A : le rapport des solubilités Hb/Hb O₂ est pour l'hémoglobine A : 1/2 et pour l'hémoglobine S : 1/100. La simple observation de l'insolubilité d'une hémoglobine réduite dans un tampon suffisamment concentré (technique simplifiée d'ITANO) permet de détecter la présence de l'hémoglobine S. Ce remarquable abaissement de la solubilité a été invoqué comme cause de la falciformation des hématies dans le sang veineux des drépanocytaires. On avait en effet noté l'augmentation de la viscosité de la solution d'hémoglobine S concentrée au cours de la réduction. L'apparition d'éléments d'aspect cristallin, de forme particulière biréfringents (tactoïdes) semblait bien en rapport avec une cristallisation ou pseudocristallisation de l'hémoglobine S [10] d'autant plus que cette modification est réversible par l'action de l'oxygène, comme la falciformation. Se basant

sur des observations concernant les cervidés chez lesquels la falciformation accompagne l'oxygénation, DE TRAVERSE, COQUELET et L. BRUMPT ont montré que cette hypothèse était peu étayée [66-67]. Les travaux de DERVICHIAN [39], de BESSIS [40] sur la structure globulaire, étudiée au microscope électronique et de JENSEN, RUCKNAGEL et TAYLOR [41] sur la falciformation *in vivo*, militent dans le même sens.

4) TECHNIQUES UTILISEES

1. PRÉPARATION DES SOLUTIONS D'HÉMOGLOBINE

Recueillir le sang sur héparine ou mélange de Wintrobe.

Éliminer le plasma.

Laver les globules 3 ou 4 fois par mise en suspension dans 3 à 4 volumes de solution de Cl Na à 9 gr. par litre et centrifugation.

Hémolyser en ajoutant à un volume de globules, un volume d'eau distillée et un demi-volume de toluène. Agiter vigoureusement. Laisser une nuit à 4°. Centrifuger 40 minutes à 5.000 tours/minute. Éliminer les couches supérieures et centrifuger à nouveau 15 mn si c'est nécessaire pour obtenir un hémolysat parfaitement débarrassé de stromas.

Doser l'hémoglobine. Les hémolysats obtenus ont généralement des teneurs en hémoglobine variant de 8 à 15 %.

À partir de cet hémolysat concentré qui servira pour l'électrophorèse et l'étude de la solubilité, préparer une solution à 3 % pour le dosage de la fraction alcalino-résistante.

2. ELECTROPHORÈSE SUR PAPIER

De bons résultats peuvent être obtenus en utilisant du papier mince (genre Whatman 1) et des solutions d'Hb diluées (1 à 3 %). Le tampon classique véronal/véronal sodé à pH 8,6 de f.i. 0,06 ou 0,03 peut être employé.

DE TRAVERSE et COQUELET préconisent la technique suivante, dérivée de celle de BERGREN, STURGEON et ITANO [35].

Matériel :

— Papier épais, Whatman 3 ou Whatman 3 MM.

— Tampon à pH 9,2 de f.i. 0,02 : (solution de véronal sodé à 4,2 g par litre).

— Appareil permettant de faire migrer plusieurs échantillons sur une même feuille de papier horizontale ou inclinée à 45° *bien tendue*.

Technique :

Sur la ligne de départ, un peu avant le milieu de la feuille, déposer, à des intervalles de 2,5 à 3 cm, des volumes d'hémolyats concentrés contenant environ 500 γ d'Hb (5 mm³ d'une solution à 10 %). Faire passer pendant 16 à 18 heures un courant de 4 à 5 mA sous 150 à 200 volts pour des feuilles de 20 cm de large.

Faire toujours migrer en même temps un ou deux échantillons d'hémoglobines connues.

Comme nous l'avons dit plus haut, les mobilités anodiques relatives des différentes hémoglobines sont, dans l'ordre

$$H > I > J > A \geq F = G > S = D > E > C.$$

La quantité d'hémoglobine mise en œuvre étant assez élevée, les spots obtenus après la migration sont bien visibles et les résultats peuvent être interprétés immédiatement. La fixation des taches est assez délicate, le séchage provoquant des distorsions et des déplacements. Il faut laisser sécher les feuilles tendues sur un support, d'abord à l'air libre à la température du laboratoire, puis à l'étuve à 37°. La coloration à l'amido-Schwartz ou au bleu de bromophénol n'est pas nécessaire, mais elle peut être utile pour déceler des composants présents en très petites proportions. On peut aussi plonger directement les bandes humides dans le colorant.

3. DOSAGE DE LA FRACTION ALCALINO-RÉSISTANTE (R D A)

Le principe de la mesure consiste à dénaturer l'hémoglobine en milieu alcalin à pH 12,7 pendant un temps déterminé (une minute), à ramener le pH à 6,8 par une solution tampon acide qui arrête la dénaturation et précipite l'hémoglobine dénaturée. Une lecture photométrique donne la quantité d'hémoglobine restante. Dans ces conditions 98 à 99 % de l'oxyhémoglobine d'un sang adulte normal sont dénaturés.

La technique de Y. DERRIEN et G. LAURENT [36] est préférable à celle de K. SINGER [9] car elle permet d'opérer sur des solutions d'hémoglobine moins concentrées. Il est quelquefois difficile, dans le cas d'hématies ayant une résistance globulaire très augmentée, d'obtenir la solution à 10 % nécessaire pour la mise en œuvre de la technique originale.

Réactifs : Solution KOH N/10.

Solution tampon à pH 6,5 équimoléculaire 3,5 M de phosphates mono et dipotassique (304,5 g de $\text{PO}_4 \text{H K}_2$ et 238 g de $\text{PO}_4 \text{H}_2 \text{K}$ par litre).

Mode opératoire :

Opérer à $20^\circ \pm 1^\circ$.

	<i>Tube 1</i>	<i>Tube 2 (témoin)</i>
Solution d'Hb à 3 %	0,5 cm ³	0,5 cm ³
KOH N/10	1,6 cm ³	0

Laisser en contact 1 minute exactement :

Eau distillée	0	1,6 cm ³
Tampon	3,4 cm ³	3,4 cm ³

Filtrer.

Lire la densité optique de chaque filtrat, elle est proportionnelle à la concentration ; le rapport

$$\frac{\text{densité optique du tube 1} \times 100}{\text{densité optique du tube 2}}$$

donne le pourcentage d'Hb alcalino-résistante dans l'échantillon étudié (RDA %).

Résultats :

Oxyhémoglobine adulte normale RDA = 0 à 1,7 %.

Enfant nouveau-né RDA = 60 à 80 %.

Certains auteurs recommandent de transformer l'hémoglobine en carboxyhémoglobine plus stable, en faisant barbotter dans l'hémolysat soit du gaz d'éclairage, soit de l'oxyde de carbone pur (obtenu par action de SO_2H_2 concentré sur l'acide formique pur).

La fraction RDA de la carboxyhémoglobine adulte normale varie de 0 à 4 %.

4. ETUDE DE LA SOLUBILITÉ

Il peut être intéressant d'étudier les caractères de solubilité des carboxyhémoglobines par l'établissement des courbes de relargage selon la technique de ROCHE, DERRIEN et leurs collaborateurs [2]. Dans la pratique courante, l'étude de la solubilité de l'hémoglobine réduite, suivant la technique simplifiée d'ITANO [57], est souvent suffisante.

La solubilité de l'hémoglobine réduite est étudiée dans deux mélanges tampons de phosphates de concentrations 2,24 M et

2,58 M. Seuls les échantillons contenant de l'Hb S ne sont pas entièrement solubles dans le premier. Pour les autres, leur solubilité dans le deuxième tampon varie suivant la nature des hémoglobines et leurs proportions relatives lorsque plusieurs sont associées.

Réactifs :

1. Hydrosulfite de sodium.

2. Solution tampon, 2,8 M :

Phosphate di-potassique 1,62 M (282 g par litre).

Phosphate monopotassique 1,18 M (160 g par litre).

Technique :

Opérer à $25^{\circ} \pm 1^{\circ}$.

1° Solubilité dans le tampon 2,24 M :

Dans une fiole jaugée de 10 cm³ introduire 100 mg d'hydrosulfite de Na.

8 cm³ de tampon 2,8 M en agitant pour dissoudre l'hydrosulfite.

Déposer délicatement à la surface une quantité d'hémolysat contenant exactement 50 mg d'Hb.

Compléter à 10 cm³ avec de l'eau distillée (la concentration en Hb est de 5 g par litre).

Mélanger, filtrer, doser l'Hb dans le filtrat.

2° Solubilité dans le tampon 2,58 M.

Opérer exactement de la même façon, mais en mesurant 9,2 cm³ de tampon 2,8 M au lieu de 8.

Résultats :

1° *Tampon à 2,24 M.*

Un précipité signe la présence d'Hb S dans l'échantillon.

En présence de ce précipité la lecture photométrique du filtrat donne les taux de concentrations suivants dépendant de la nature et de la proportion de l'hémoglobine accompagnant l'Hb S.

— Sicklanémie (S accompagnée de plus ou moins de F)	0,10 à 0,95 g ‰
— Sicklémie (Hb A S)	1,25 à 2,20 g ‰
— Sicklémie Hb D (S D)	1,25 à 2,20 g ‰
— Sicklémie Hb C (S C)	0,90 à 1,20 g ‰
— Sicklémie - Thalassémie (S A F) variable.	

2° *Tampon 2,58 M.*

En l'absence de précipité dans le premier tampon, donc en l'absence d'Hb S, le précipité qui est constant est dû aux autres

hémoglobines et la lecture photométrique du filtrat révèle les concentrations suivantes :

— Hémoglobine adulte normale (A A) :	1,50 g %
— Hémoglobinoase D (D D ou A D) :	1,50 g %
— Hémoglobinoase C homozygote (C C) :	3,50 g %
— Hémoglobine C hétérozygote (A C) :	1,75 à 2,10 g %
— Thalassémies (A F), plus élevées que A, varient suivant la proportion d'Hb F.	

La méthémoglobine se comporte très différemment de l'Hb et de l'Hb O₂ ou Hb Co aussi doit-on n'utiliser que des sangs n'ayant pas été soumis aux agents de méthémoglobinisation.

D. — ANTHROPOLOGIE DES HEMOGLOBINES

L'apparition d'un gène anormal pour la synthèse de l'hémoglobine reste obscur quant à son ancienneté. Il s'agit d'une mutation, mais nous ne savons pas si cette mutation s'est produite dans une région déterminée ou dans plusieurs groupes ethniques à la fois. Il est certain qu'une réponse à ces questions ne pourra être tentée tant qu'une statistique portant sur des nombres élevés d'individus n'aura pas été faite.

L'hémoglobine S, découverte d'abord chez des Noirs Américains par PAULING en 1949, est répandue dans toute l'Afrique intertropicale du Sahara et du Soudan au Zambèze, y compris Madagascar. Les explorations systématiques chez les populations de ces régions ont montré que le pourcentage de porteurs d'hématies falciformes (A S) pouvait s'élever dans quelques tribus jusqu'à 30 %. Il est difficile, étant données les différences sensibles de pourcentage de tribus à tribus, même voisines, de situer plus exactement le foyer originel de l'anomalie. Les migrations internes et le commerce des esclaves ont certainement remanié la carte primitive. C'est à ce dernier facteur qu'il faut attribuer la présence de porteurs d'hématies falciformes en Amérique, en Afrique du Nord, dans le Sud de l'Europe (époque romaine), en Arabie, etc... Aux Indes, l'Hb S existe dans les tribus montagnardes, surtout dans le Sud de l'Inde, tribus morphologiquement négroïdes. Mais nous ne savons rien de certain sur les rapports entre les deux groupes ethniques, ni dans quels sens ont pu se faire les migrations vectrices de l'anomalie. Quant

aux cas très rares observés chez divers sujets de race blanche, il semble qu'on puisse évoquer un métissage lointain.

L'hémoglobine S pose un problème particulier du fait de la léthalité de l'état homozygote. Les sicklanémiques meurent généralement avant la nubilité. Dans ces conditions, l'anomalie devrait évoluer vers une extinction, ce qui ne semble pas être le cas. En se basant sur des études statistiques et sur des observations cliniques et biologiques, on a supposé que la présence du trait S conférait à son porteur une résistance particulière au paludisme. Ainsi, dans les régions impaludées, en l'absence de toute prophylaxie, la fécondité des porteurs du trait S serait supérieure à celle des normaux. VANDEPITTE et DELAISSE [24] appuient cette hypothèse sur une large étude statistique.

L'hémoglobine C a été découverte en 1950 par ITANO et NEEL [46], également chez les Noirs Américains. Son aire de dispersion se situe le long de la côte nord du Golfe de Guinée. Contrairement à ce qui se passe pour l'hémoglobine S, on peut reconnaître un foyer d'origine situé dans la partie nord du territoire de la Côte-de-l'Or où les porteurs de l'anomalie dépassent 15 % ; ce pourcentage diminuant du Nord vers le Sud et vers l'Est et l'Ouest. L'aire totale de dispersion ne dépasse guère les sources et l'embouchure du Niger.

L'exiguïté de cette aire et l'existence d'un seul foyer de forte densité a fait avancer par MOURANT que le gène C pourrait être un mutant relativement récent. Des cas isolés ont été rencontrés en Afrique du Nord. Il s'agit là encore de témoins d'esclavage plus ou moins récent.

L'hémoglobine D a été également découverte par ITANO, en 1951. Elle est assez rare et l'étude de sa répartition géographique ne fait que commencer. On l'a décelée sous forme de cas isolés, chez des Noirs, mais aussi dans des familles blanches d'Angleterre et d'Amérique, en Afrique du Nord, en Perse, en Asie Mineure. Des recherches plus poussées l'ont montrée chez les Sihks et les Punjabis. DE TRAVERSE, COQUELET et BRUMPT ont observé un cas chez un Français qui ne semblait pas présenter d'ascendance étrangère quelconque.

L'hémoglobine E revêt une importance particulière du fait du grand nombre de sujets qui en sont porteurs.

Les autres hémoglobines n'ont, jusqu'ici, été le sujet que d'observations isolées, pour certaines même on n'a pas encore décrit l'état homozygote. En général, les symptômes pathologiques qu'elles provoquent sont faibles, leur découverte est sou-

vent faite au laboratoire, en étudiant une hémoglobine connue avec laquelle elles sont associées par double hétérozygotie.

L'hémoglobine G, découverte par EDINGTON et LEHMANN en 1954, est observée dans la race noire, en Afrique Occidentale et au Texas.

L'hémoglobine H a été découverte par RIGAS et ses collaborateurs en 1955. Quelques cas isolés seulement ont été vus en Extrême-Orient et dans des familles grecque et arabe.

Les hémoglobines I (RUCKNAGEL et ses collaborateurs 1955), J (THORUP et ses collaborateurs 1956) et K (BATTLE et LEWIS 1954) [17], dont quelques cas seulement ont été relevés, intéressent surtout des Noirs Américains ou du Libéria, mais aussi en ce qui concerne J et K, quelques musulmans d'Afrique du Nord, quelques Kabyles (Cabannes). Des cas d'Hb K ont été vus dans l'Inde Orientale.

CHAPITRE II

HISTORIQUE DE L'HÉMOGLOBINE E

L'histoire de l'hémoglobine E remonte seulement à une époque récente. C'est en 1954 que fut publiée, en Amérique, la première observation d'hémoglobine E, faite par ITANO, BERGREN et STURGEON [25], chez un enfant Nord-Américain d'origine partiellement asiatique présentant une anémie atypique. Ces auteurs constatent qu'il existe dans le sang du malade deux composants de mobilité différente à l'électrophorèse sur papier. L'un migre à la même vitesse que l'hémoglobine F et l'autre à une vitesse voisine de celle de l'hémoglobine C. Ils contrôlent le fait à l'aide de la méthode de Tiselius en veine liquide et trouvent le même résultat en tampon phosphate (PO_4HNa_2 - 0,01 M - pH 8,8 - 4°). Mais en tampon cacodylate (fi 0,1 - pH 6,5) ils trouvent un résultat différent : un composant toujours de mobilité F; un autre de mobilité plus grande que celle de A, mais légèrement plus faible que S.

En étudiant d'autres propriétés physico-chimiques de ce dernier composant, ils affirment qu'il s'agit d'une hémoglobine non encore décrite. Ils la désignent par la lettre E.

L'étude familiale décela chez le père l'hémoglobine A associée à l'hémoglobine E. C'était un métis Indo-Espagnol; la mère, d'origine italienne, était atteinte de thalassémie mineure ainsi que la grand-mère maternelle. Notons, fait sur lequel nous aurons l'occasion de revenir longuement, que cette première observation portait sur une double hétérozygotie. Les auteurs avançaient la possibilité d'un rôle de cette nouvelle hémoglobine dans l'aggravation d'une thalassémie.

A la même époque, MINNICH, CHONGCHAREONSUK et CHERNOFF, étudiant la thalassémie au Thaïland, remarquent que cer-

tains parents d'enfants apparemment atteints de thalassémie majeure sont des sujets sains et bien portants. Ces remarques amènent ces auteurs à supposer que des facteurs échappant aux lois génétiques peuvent intervenir comme causes d'aggravation. Ils soumettent le sang des malades et de leur famille à l'analyse électrophorétique sur papier qui révèle la présence d'une hémoglobine légèrement plus rapide que l'hémoglobine C en milieu alcalin et qui est alcalino-sensible. Cette hémoglobine est présente dans le sang des sujets malades et dans celui des parents qui paraissent exempts de thalassémie. C'est ainsi qu'a été observée pour la première fois, l'hémoglobine E au Thaïland [26-27]. Les mêmes auteurs poursuivant leurs travaux ont fait depuis une étude extensive de l'hémoglobine E dans ce pays [28-29].

En 1955, étudiant les anémies cryptogénétiques fréquentes au Cambodge, Lucien BRUMPT y montre l'existence de l'hémoglobine E associée également à la thalassémie dans une famille sino-cambodgienne [68]. Cette observation a été le point de départ de recherches systématiques pour déterminer la fréquence de l'hémoglobine E dans la population cambodgienne et dans d'autres races asiatiques [69-70-73].

La même année, l'hémoglobine E est signalée dans d'autres régions.

En Indonésie, LIE-INJO-LUAN-ENG [30] recherchant l'hémoglobine S découvre, dans plusieurs régions, l'existence de l'hémoglobine E.

En Turquie Méridionale, AKSOY note un porteur d'hémoglobine E à l'état hétérozygote parmi les 131 Eti-Turcs étudiés [31]. Ce petit groupe de langue arabe montre en outre la présence fréquente du gène drépanocytaire. Sur 400 Turcs de race pure l'hémoglobine E n'est pas rencontrée.

Chez les Birmans, AKSOY, LEHMANN et BIRD [31] trouvent 6 porteurs d'hémoglobine AE et un EE sur 45 sujets, puis LEHMANN, STORY et THEIN [32], 10 AE et 2 EE sur 80 adultes jeunes.

A Ceylan, LEHMANN et ses collaborateurs [31-33] indiquent 3 cas de AE sur une série de 158 Veddas.

Tout récemment, R. L. WICKREMASINGHE, explorant les îlots Veddas de races pures à Ceylan, signale, dans un village, 21 porteurs d'Hb E dont 1 homozygote sur 48 sujets et dans un autre 7 porteurs dont 1 homozygote sur 39 sujets. (Communication orale.)

D'autre part, en 1956, STRANSKY attire l'attention sur la présence d'hémoglobine E chez des Philippins atteints d'anémies hémolytiques [34].

Enfin, en 1957, CHATTERJEE et SWARUP montrent la présence de l'hémoglobine E chez les Bengalis (3,9 %). Ils y signalent également la présence fréquente de la thalassémie.

D'autres cas ont été rapportés, mais isolés. Il est probable qu'une exploration plus étendue nous en montrera encore d'autres. Dès à présent, on peut considérer que l'hémoglobine E a une aire de dispersion s'étendant dans tout le Sud-Est asiatique. Si nous considérons la densité élevée des populations de cette partie du globe, nous pouvons affirmer la très grande importance des études touchant à cette hémoglobine.

CHAPITRE III

CARACTÈRES DE L'HÉMOGLOBINE E

Actuellement, aucune différence n'a été montrée entre la structure de l'Hb E et celle de l'Hb A, quelle que soit la technique utilisée : composition globale en acides aminés [42], groupements aminés terminaux (HUISMAN), groupements-SH. La plupart de ses propriétés physico-chimiques sont identiques à celle de l'Hb A : spectre d'absorption dans le visible et l'U.V. (CHERNOFF), dénaturation par les solutions alcalines, solubilité. Les propriétés antigéniques étudiées par BOIVIN et HARTMANN [64] montrent dans l'Hb E 4 constituants dont 3 au moins sont communs avec A, S et C. Par contre, ses caractères chromatographiques et électrophorétiques permettent de la différencier.

Lorsqu'on chromatographie une solution d'Hb à travers une colonne d'Amberlite IRC 50 à pH 6,5, l'Hb E se place entre l'Hb A et l'Hb S.

Sa mobilité électrophorétique à pH 6,5 la situe entre les Hb A et S, très près de S ; en milieu alcalin à pH 9, au contraire, sa mobilité anodique la situe entre les Hb S et C, très près de C.

Ce comportement ne peut s'expliquer que par des différences de charge électrique liées à des variations dans la structure : peut-être dans le nombre et l'agencement des groupements acides libres [38].

Nota : Les principales propriétés sont consignées dans le *tableau I* et les *figures 1, 2, 3*.

CHAPITRE IV

DÉTECTION DE L'HÉMOGLOBINE E

Pour détecter l'hémoglobine E, nous avons utilisé l'électrophorèse de zone sur papier. Tout le travail a été fait à l'Institut de Biologie Clinique de l'Hôpital Cochin suivant les techniques exposées précédemment.

Les migrations électrophorétiques des hémoglobines étudiées ont toujours été comparées à celles d'échantillons connus pour éviter toute erreur.

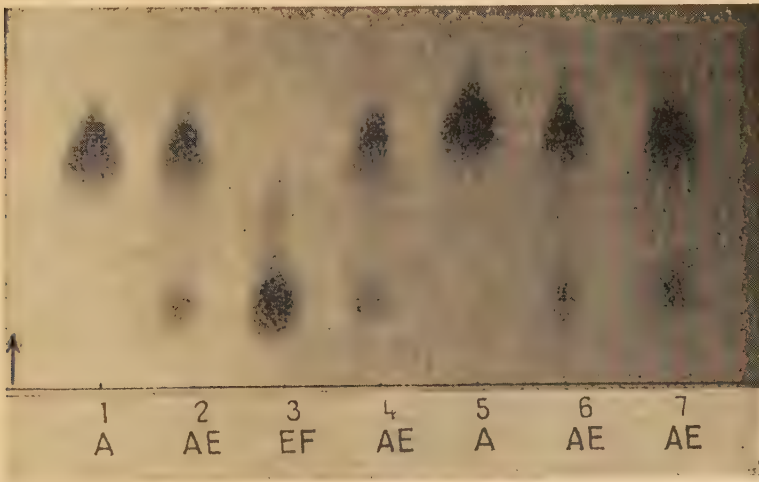


FIGURE 12.

La *figure 11* montre la position de l'Hb E sur le diagramme par rapport à l'Hb C. Il s'agit là d'un homozygote E E (*fig. 11-E*), représenté par un spot unique bien limité qui migre un peu plus loin de la ligne de départ que le spot de l'hémoglobine C.

La *figure 12* montre une série d'échantillons, comprenant 4 hétérozygotes A E. Sur chaque trajet de migration, nous voyons deux spots différents dont l'un majeur correspond à l'hémoglobine A et un autre mineur à l'hémoglobine E.

Ce diagramme nous montre également un mélange E F. La quantité d'Hb F étant inférieure à celle de E, mais supérieure au taux physiologique (2 %), le spot principal E se prolonge d'une trace qui peut ne devenir nette qu'après la coloration par l'amido-Schwartz ou par le bleu de bromophénol. L'hémoglobine F se laisse partiellement retenir par l'hémoglobine E plus lente, fait général au cours de l'électrophorèse des hémoglobines ainsi que nous l'avons déjà dit.

Pour doser le constituant E dans un mélange, on peut effectuer la migration sur une bande de papier mince de 4 cm de large. Quinze millimètres cubes d'une solution d'hémoglobine à 1 % sont déposés en traînée transversale et non en goutte. Après la coloration à l'amido-Schwartz, on fait la lecture densitométrique et on planimètre la courbe. On peut également éluer les spots et faire un dosage colorimétrique.

CHAPITRE V

ÉTUDE CLINIQUE DE L'HÉMOGLOBINE E

D'après ce que nous venons de voir dans les chapitres précédents, l'hémoglobinoase est un état pathologique observé chez un sujet porteur d'une ou de plusieurs hémoglobines anormales. De caractère héréditaire, elle se transmet suivant les lois de Mendel selon le type dominant et se caractérise par un syndrome clinique et hématologique très variable, suivant l'hémoglobine anormale en cause.

Rappelons que les cliniciens anglo-saxons appliquent aux homozygotes et aux doubles hétérozygotes le terme « disease » indiquant que, habituellement, ces sujets sont cliniquement malades. Ils désignent sous le nom de « trait » les hétérozygotes généralement sans symptôme clinique. Ces termes : expressions génétiques, ne correspondent pas toujours à la réalité clinique. Ainsi, l'homozygote DD (BIRD et LEHMANN [37]) et l'homozygote GG (EDINGTON et coll. [12]) ne montrent aucun symptôme alors que certains hétérozygotes peuvent présenter des anémies du fait de leur sensibilité particulière.

Dans notre étude clinique de l'hémoglobinoase E, nous exposons successivement :

- 1° l'hémoglobinoase E E, homozygote ;
- 2° l'hémoglobinoase A E, hétérozygote ;
- 3° les hémoglobinoses E S, E C..., doubles hétérozygotes ;
- 4° les associations de l'hémoglobinoase E avec d'autres hémopathies dont les gènes ne sont pas des allèles de Hb E, en particulier la thalassémie.

A. — ETAT HOMOZYGOTE E E

Les symptômes cliniques attribués à l'hémoglobinoase E sont encore trop discordants, selon les auteurs, pour tracer un aspect schématique de cette affection.

Parmi les Cambodgiens de Paris porteurs d'hémoglobine E, nous avons eu l'occasion d'examiner un sujet dont le sang contient uniquement de l'hémoglobine E.

OBSERVATIONS :

Il s'agit d'un jeune étudiant de vingt-quatre ans : M. S..., originaire de Phnom-Penh, étudiant à Paris. De type non longiligne, il a une constitution physique normale, sa musculature est moyennement développée. Son faciès non mongoloïde et son teint brun lui donnent un aspect plutôt khmer que sino-cambodgien. Son développement intellectuel est normal.

A l'interrogatoire, il se plaint de deux ordres de signes : fatigabilité et algies.

— C'est une fatigabilité rapide à l'effort. Il se sent plus faible que ses camarades depuis son enfance, car il ne peut courir ni nager autant qu'eux. Le seul sport qu'il supporte est le ping-pong.

— Les algies apparaissent à l'âge de seize ans et se manifestent sous forme de myalgies et d'arthralgies. Les myalgies sont prédominantes, elles sont intenses et intéressent les muscles de la loge antérieure des bras et des cuisses, ceux de la loge postérieure des jambes et ceux des lombes. Leur début est brusque et souvent déclenché par des efforts pour soulever un objet lourd ou pour le maintenir longtemps dans une position fixe. Le sujet n'ose pas lire un journal ou un livre, en décubitus dorsal, dans son lit. Chaque fois qu'il le soulève de ses deux mains assez longuement, au-dessus de sa tête, il survient inévitablement une crise douloureuse qui empêche le sommeil toute une moitié de la nuit. Ces douleurs ne peuvent être calmées que par des massages ou par la mise de garrots. Les arthralgies sont discrètes et se localisent aux genoux, aux coudes.

D'apparition irrégulière, ces deux ordres de douleurs simulent les douleurs rhumatismales, mais ne s'accompagnent pas de signes généraux, ni de signes locaux. Malgré les vitamines C et B et les médicaments antirhumatismaux donnés par certains médecins, elles persistent toujours et évoluent par crises qui gênent l'activité quotidienne du malade.

Le sujet n'a jamais eu de crises douloureuses abdominales.

A l'examen, le malade a une apparence de bonne santé : pas de pâleur des téguments ni des muqueuses, pas d'ictères des conjonctives, pas d'ulcères des jambes, ni de cicatrices d'ulcères anciens.

1) *Muscles et articulations :*

Les muscles et articulations intéressés sont objectivement intacts. Pas d'atrophie, ni d'hypertrophie musculaires. La pression exercée sur les muscles ne révèle aucune douleur. Les mouvements des membres et de la colonne vertébrale sont bien conservés; l'hyperextension et la latéralité du tronc ne provoquent aucune douleur, même au niveau de la région lombaire.

2) *Abdomen :*

- Le ventre est souple et non distendu.
- Le foie n'est pas palpable.
- Le signe de Murphy est absent.
- La rate n'est également pas palpable, mais percevable sur 3 travers de doigt.
- Le transit intestinal est normal.

3) *Ganglions :*

Les ganglions périphériques (sous-maxillaires, cervicaux, axillaires, épitrochléens et inguino-cruraux...) ne sont pas hypertrophiés.

4) *Système osseux :*

- Pas d'élargissement des os du crâne.
- Pas de boursofflement des maxillaires, des os de la voûte palatine, des arcades dentaires, des os du bassin.
- Pas de déformation de la colonne vertébrale ni des os des membres.
- *Radiologiquement :* Absence d'ostéoporose.

5) *Appareil cardio-vasculaire :*

- Le cœur est de volume normal à la radioscopie et de fonctionnement normal.
- Pas de souffle cardiaque.
- Tension artérielle : maxima 12, minima 7.

6) *Appareil respiratoire :*

Cliniquement et radiologiquement normal.

7) *Système nerveux :*

- | | | |
|---------------|---|----------|
| — Mobilité | } | normales |
| — Sensibilité | | |
| — Réflexivité | | |

8) *Appareil urinaire :*

Normal.

- Sucre : néant.
- Albumine : néant.

9) *Appareil génital* :

Normal.

- Système pileux (poils pubiens) normal pour un Cambodgien.
- Fonctions sexuelles déclarées normales.

10) *Organes des sens* :

- L'examen du fond d'œil ne révèle aucune atteinte de vaisseaux rétiniens contrairement à ce qui est signalé dans d'autres hémopathies constitutionnelles. La vision est normale.
- Les autres fonctions sensorielles (ouïe, odorat, goût) sont également normales.
- Aucune malformation n'a été observée.

— **ANTÉCÉDENTS PERSONNELS.** — Pendant toute son enfance, il n'a jamais eu de maladie grave. A l'âge de douze ans, il a présenté des vomissements fréquents. Ceux-ci sont d'apparition irrégulière tous les 4 à 6 mois et ne s'accompagnent pas de fléchissement de l'état général. Chaque crise dure une journée au plus. Plusieurs clichés de l'estomac ont été faits dernièrement et étaient normaux. Durant ces quatre dernières années, le malade n'a plus de crises.

Enquête familiale

- Quatre frères et sœurs qui sont tous vivants :
- Un frère aîné, âgé de trente-deux ans, de constitution physique pareille à la sienne. Encore célibataire, il se plaint souvent de fatigabilité comme lui.
- Une sœur, âgée de trente ans, est mariée. Elle a trois enfants qui sont bien portants.
- Deux autres sœurs célibataires et en parfaite santé, dont l'une est âgée de trente-trois ans et l'autre de vingt ans.
- Son père, homme de soixante ans, originaire de Kompong-Cham, a un peu de sang chinois hérité de sa grand-mère Sino-Cambodgienne. Il a quatre frères et sœurs encore vivants et âgés.
- Sa mère, pure Khmère de Phnom-Penh, fille unique de sa famille, est âgée de cinquante-six ans et en bonne santé.
- Malheureusement, nous n'avons pas pu faire l'étude électrophorétique du sang de la famille.

Examen anthropologique

(Fait par le Docteur Georges OLIVIER,

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris) [43]

- Taille :
Au-dessus de la normale (26 au-dessus).
- Indices :
 - céphalique : 90,6 (élevé - Moyenne = 84,5);
 - facial : 88,8 normal, un peu haut (face allongée);
 - céphalo-facial : 87,2 normal, un peu bas - tête large;

- nasal : 76,4 normal, un peu bas (nez et face allongés);
- fronto-pariétal : 62,2 normal faible (tête large ou front étroit);
- fronto-zygomatique : 71,4 normal faible (face large ou plutôt front étroit);
- buccal (labial) : 40,4 normal faible;
- cormique : 52,0 - normal pour sa taille;
- biacromial : 22,3 - normal pour sa taille;
- biciprète : 16,1 - normal faible;
- acromio-iliaque : 72,4 - normal faible;
- du membre supérieur : 43,8 - normal faible pour sa taille;
- du bras : 18,95 - normal faible;
- l'avant-bras : 14,9 - normal faible;
- brachio-antibrachial : 78,8 - normal faible (tendance européoïde);
- longueur de main : 10,5 - normal faible;
- largeur de main : 46,5 - normal faible;
- du membre inférieur : 56,1 - normal;
- de cuisse : 29,5 - normal;
- de jambe : 22,3 - normal;
- crural : 75,5 - normal;
- longueur de pied : 15,4 - normal;
- largeur de pied : 38,7 - normal;
- pondéral : 22,5 (maigreur).
- Coefficient de nutrition de C. Picquet : 93,4 (moyen faible). Peau brun clair - normale.

Conclusions :

Sujet caractérisé (par rapport au Khmer moyen) par :

- sa grande taille;
- la brièveté de son membre supérieur;
- l'accentuation de la brachycéphalie.

Examen hématologique

Hématies : Nombre des hématies : 4.860.000/mm³ - Hémoglobine : 13,4 g %
- Taux d'Hb : 90 % - Hématocrite : 43 % - Valeur globulaire : 0,92 - Volume globulaire moyen : 88 - MCHC (concentration de l'hématie en hémoglobine) : 31 - Diamètre moyen du globule : normal (7 μ avec l'hémofractomètre de Tzanck et Bessis que nous utilisons) - Epaisseur de l'hématie : non calculée - Réticulocytes : 4 % - Vitesse de sédimentation : 5 mm après 1 heure, 13 mm après 2 heures, 50 mm après 24 heures - Résistance globulaire : globules lavés : 5,2 - 4,6 - 2,2; globules non lavés : 5-4,4-2,4 - Falciformation des hématies = néant. Cellules-cibles : 45 % - Absence d'anisocytose, de poikilocytose, de polychromatophilie et d'hématies nucléées.

Leucocytes : 6.200/mm³.

Formule leucocytaire : polynucléaires neutrophiles : 71, éosinophiles : 0, basophiles : 0; petits lymphocytes : 6, grands lymphocytes : 19, monocytes : 4.

Plaquettes : 300.000/mm³.

Temps de saignement : 3 minutes.

Temps de coagulation : 8 minutes.

Signe du lacet : négatif.

Taux de prothrombine : 90 %.

La ponction sternale n'a pas été faite pour des raisons psychologiques.

Analyses chimiques :

Fer sérique = 115 gammas pour 100 cm³ - Bilirubine totale = 12 mg % - Protoporphyrine = 57 γ % cm³ de globules rouges - Protides totaux = 88,9 g % - Sérum albumine = 53,4 - Globuline = α^1 : 3,5; α^2 : 8,1; β : 7,5; γ : 27,5 (% de protéines totales).

Urines :

Sucre : néant - Albumine : néant - Pigments biliaires et sels biliaires : néant.

En résumé, la symptomatologie présentée par ce sujet est assez pauvre, à part la fatigabilité, les myalgies et les arthralgies. Le syndrome d'anémie hémolytique est des plus discrets et les anomalies morphologiques des hématies se réduisent à une légère réticulose, à la présence de 45 % de cellules-cibles et à une légère augmentation de la résistance globulaire. Nous notons également une faible élévation du taux de protoporphyrine libre des globules rouges (N : 20 - 40 γ) mais le taux d'Hb et celui du fer sérique sont normaux, ce qui nous permet d'éliminer une thalassémie associée. L'électrophorèse montre la présence de l'hémoglobine E à l'état pur et la RDA est au taux physiologique (1,8 %).

Bien que nous n'ayons pu faire l'examen électrophorétique de la famille, nous pouvons affirmer qu'il s'agit d'une hémoglobinoase E à l'état homozygote.

— *Discussion* : Nous comparerons notre malade aux cas qui ont été rapportés par les divers auteurs.

A) OBSERVATIONS DE SUPA NA-NAKORN ET MINNICH.

1. — *Cinq cas d'homozygotes EE [29] (au Thaïland)*

a) *Signes cliniques :*

Tous les cinq présentent de la fatigabilité, deux ont une splénomégalie légère et trois autres une hépatomégalie. Deux sont ictériques.

b) *Signes hématologiques :*

Nombre des globules rouges normal - Les érythrocytes sont microcytiques et normochromes. Cellules-cibles : 25 à 60 % - Résistance globulaire augmentée (courbe étalée vers la droite) - Légère hyperplasie érythrocytaire de la moelle osseuse - Electrophorèse Hb E (94 à 98 %) - RDA : 2 à 6 %.

2. — *Six cas d'homozygotes EE* [44]

Age entre deux et quarante ans - Apparence de bonne santé - Symptômes presque uniformes.

a) *Signes cliniques :*

Fatigabilité rapide - Légères arthralgies — Petites splénomégalie ou hépatomégalie.

b) *Signes hématologiques :*

Légère anémie hémolytique, microcytique, normochrome - Modifications morphologiques des hématies minimales - Réticulocytose normale - Cellules-cibles 25-75 % - Résistance globulaire augmentée - Moelle osseuse : normale dans deux cas, hyperplasie érythrocytaire minime chez les autres.

B) OBSERVATIONS DE LEHMANN [32] chez deux Birmans de Londres.

1. — *Cas I*

Homme de race Mon, sans signe clinique. Globules rouges : 7.470.000 - Hémoglobine : 13,0 % - Résistance globulaire très augmentée - Réticulocytes : 0,6 % - Cellules-cibles : 5,3 % - Dimensions des hématies normales - Anisocytose, hypochromie faibles — pas d'hématies nucléées — Pas de polychromatophilie - Formule leucocytaire normale - Bilirubine sanguine et urobiline des urines légèrement augmentées - Electrophorèse : Hb E, RDA : 2,1 %.

2. — *Cas II*

Officier birman, sans signe clinique. Hématies : 8.440.000, Hb : 16,3 % - Résistance globulaire très augmentée comme dans le premier cas - Cellules-cibles : 8,9 % - Réticulocytes : 1,5 % - Légère anisocytose - Pas de poikilocytose - Pas de polychromatophilie - Pas d'hématies nucléées -
Sérum albumine

Formule leucocytaire normale - Rapport $\frac{\text{Sérum albumine}}{\text{Sérum globuline}}$ élevé - Traces

d'urobilinogène et d'albumine dans les urines - Electrophorèse : Hb E ; pas de RDA.

C) OBSERVATIONS DE LIE-INJO-LUAN-ENG [45] (3 Indonésiens).

1. — *Cas I*

Fille de neuf ans sans signe clinique. Polycythémie - Microcytose - Poïkylocytose légère - Anisocytose - Pas d'hématies nucléées - Quelques cellules avec ponctuations basophiles - Quelques cellules-cibles - Réticulocytose légère - Sickling négatif - Bilirubinémie normale - Urines : urobiline et urobilinogène faibles - MCHC normale - Radio : normale.

2. — *Cas II*

Soldat de trente-six ans. Cliniquement : rate palpable sur un travers de doigt - Pas d'anémie - Pas de microcytose - Quelques cellules-cibles - Plaquettes normales - Sickling négatif - Résistance globulaire augmentée - Electrophorèse : Hb E pure - RDA : taux physiologique.

3. — *Cas III*

Fille du précédent, âgée de trois ans, sans signe clinique ni radiologique. Pas d'anémie - Hb : normale - Microcytose légère - Quelques cellules-cibles - Pas de ponctuation basophiles - Electrophorèse : Hb E (94 %) - RDA : 6 %.

— *Remarque* : La mère et un frère de la précédente sont hétérozygotes AE.

D) OBSERVATIONS DU DOCTEUR ROUSSILHON.

Deux militaires cambodgiens hospitalisés à l'hôpital militaire de Phnom-Penh : l'un pour arthralgies, l'autre pour hépatomégalie. Tous deux sont porteurs d'une anémie hypochrome et de cellules-cibles qui motivent des électrophorèses.

Les manifestations pathologiques observées dans les 19 cas décrits, y compris notre malade, sont généralement discrètes avec des signes inconstants, variant d'un sujet à l'autre.

Parfois, les symptômes cliniques sont pratiquement nuls. Certains cas présentent une splénomégalie ou une hépatomégalie. Beaucoup signalent la fatigabilité et des algies articulaires ou musculaires. L'ostéoporose est absente. Au point de vue hématologique, les symptômes sont variables, allant de l'anémie à la polycythémie ; dans les deux cas, l'hypochromie est constante. Les cellules-cibles sont fréquemment rencontrées. Les signes d'hémolyse sont toujours discrets et la résistance globulaire constamment augmentée. Les taux d'hémoglobine alcalino-résistante vont des chiffres physiologiques jusqu'à un maximum de 6 %.

B. — ETAT HETEROZYGOTE A E

L'étude électrophrétique de 100 Cambodgiens à Paris nous montre 12 cas d'hétérozygotes A E, dont 4 étudiants, 5 officiers de l'Armée Khmère et 3 fonctionnaires en stage. Le plus vieux a trente-neuf ans et le plus jeune vingt-quatre ans. Six d'entre eux sont mariés et pères de famille. Tous sont originaires des différentes provinces du Cambodge : 3 de Kompong-Cham, 2 de Kampot, 2 de Takéo, 1 de Prey-Veng, 1 de Kratié, 1 de Stung-Treng, 1 de Svay-Rieng et 1 de Cochinchine. Nous notons parmi eux 3 Sino-Cambodgiens et 9 purs Khmers.

Au moment de l'examen, ils sont tous bien portants; l'examen physique ne révèle aucun symptôme clinique.

Nous avons fait des examens hématologiques détaillés pour 4 d'entre eux dont :

- le premier était un tuberculeux, ayant eu une petite lésion pulmonaire; il est traité et guéri depuis plus d'un an;
- le deuxième nous signale de discrètes myalgies lombaires fréquentes après de longs efforts de la journée; il a également des antécédents amibiens et une anguillulose;
- le troisième nous signale de même des myalgies lombaires;
- le quatrième ne se plaint de rien.

— *Discussion* : Les cas 1, 3 et 4 ont un hémogramme parfaitement normal. Au contraire, le cas 2 présente une polyglobulie et une élévation proportionnelle du taux d'Hb (16,9 g %) et de l'hématocrite. Le diamètre moyen de ses hématies est à la limite inférieure de la normale $6,5 \mu$ ($N = 7 \mu$ avec l'hémodiffractomètre que nous utilisons), le nombre des réticulocytes est autour de 2,5 %. Il n'y a pas de modification morphologique des hématies, sauf la présence de cellules-cibles (jusqu'à 10 %). La résistance globulaire est absolument normale. Nous ne notons pas d'autres anomalies hématologiques ni biologiques.

Le dosage de l'hémoglobine E dans les 12 cas montre un taux de 30 % en moyenne. La R D A est au taux physiologique, elle ne dépasse pas 2 %.

Dans l'ensemble, ces hétérozygotes A E sont cliniquement bien portants. Malgré une légère modification hématologique

TABLEAU II : TABLEAU DES EXAMENS DU SANG DES QUATRE PORTEURS A E

<i>Examens</i>	<i>Cas 1</i>	<i>Cas 2</i>	<i>Cas 3</i>	<i>Cas 4</i>
Globules rouges.....	5.040.000	6.140.000	5.340.000	5.540.000
V S	1 h : 7 - 2 h : 25 24 h : 95	1 h : 2 - 2 h : 3,5 24 h : 53	1 h : 5 - 2 h : 16 24 h : 81	1 h : 7,5 - 2 h : 25 4 h : - 24 h : 102
Hb	13,75 g %	16,9 g %	13,85 g %	13,62 g %
Taux d'Hb	90 %	112 %	92 %	90 %
V G	0,97	0,90	0,90	0,80
Hématocrite	44 %	53 %	45 %	44 %
V G M	87	86	84	79
M C H C	31	30	31	31
D moyen	Normal	Petit < 7 μ	Normal	Normal
Réticulocytes	1 %	2,5 %	0,5 %	1 %
R G	GL : 4,8 - 4,2 - 2,8 GnL : 5 - 4,6 - 3	GL : 5 - 4,8 - 3,2 GnL : 5,4 - 4,8 - 3,2	GL : 4,4 - 4 - 3 GnL : 4,8 - 4,2 - 2,8	GL : 4,6 - 4,2 - 2,8 GnL : 4,6 - 4 - 2,6
Cellules-cibles	3 %	10 %	2 %	3 %

Polychromatophilie	Néant	Néant	Néant
Hématies nucléées	Néant	Néant	Néant
Leucocytes	6.100	7.200	4.700
F L	N : 56, Eo : 1, B : 0 N : 71, Eo : 5, B : 0 N : 53, Eo : 10, B : 0 N : 45, Eo : 5, B : 0 Mono : 0 - Lym : 43 Mono : 0 - Lym : 24 Mono : 3 - Lym : 34 Mono : 2 - Lym : 48		
Fer sérique	1,60 mg ‰	1,7 mg ‰	1,04 mg ‰
Bilirubine	3,8 ‰	3,5 ‰	4 ‰
Protoporphyrine libre	29 γ % cm ³ de GR	30 γ % cm ³ de GR	20,4 γ % cm ³ de GR
P totaux	72,5 g ‰	78,7 g ‰	79,1 g ‰
Albumine	46,6 (*)	53,5	55,6
Globulines :			51
α ₁	3,8	3,5	3,1
α ₂	7,6	7,2	6,9
β	7,6	9,5	11,6
γ	34,4	23	22,8
Albuminurie	Néant	Néant	Néant
Glycosurie	Néant	Néant	Néant
Pigments biliaires	Néant	Néant	Néant
Sels biliaires	Néant	Néant	Néant

(*) Pour 100 g de protides totaux.

chez l'un des 4, nous pouvons considérer leur hémogramme comme pratiquement normal.

CHERNOFF et ses collaborateurs [44] ont étudié 36 cas au Thaïland et n'ont rien trouvé de particulier tant au point de vue clinique qu'hématologique, en dehors d'association à des états pathologiques, tels qu'infestations parasitaires, sidéropénie, troubles hépatiques, qui sont fréquents dans ce pays.

C. — ETAT DOUBLE-HETEROZYGOTE

L'hémoglobinosé S C est la plus fréquente de toutes les associations entre deux hémoglobines anormales. C'est dans un cas de ce genre que ITANO et NEEL [46] découvrirent l'Hb C. Les manifestations cliniques sont très variables, mais même les formes sévères n'atteignent pas la gravité de l'hémoglobinosé S S.

L'hémoglobinosé S D est rare ; 4 cas seulement sont rapportés par STURGEON et ses collaborateurs [47], DACIE [48], STEWART et MAC IVER [49].

L'hémoglobinosé S G, plus rare encore, n'a été observée que chez deux frères par SCHWARTZ et SPAET [50].

Quant à l'association S E, elle est également rare. Deux cas seulement (une mère et un enfant), ont été signalés par AKSOY et LEHMANN en 1957, en Turquie [51] : la mère est une femme Eti-Turc de soixante-dix ans, entrée à l'hôpital pour infarctus du myocarde. En dehors de cette maladie, elle n'a cliniquement pas de symptôme anormal. L'examen hématologique et radiologique révèle :

— une légère anémie microcytaire et hypochrome, des hématies falciformes, des petites lésions osseuses du crâne. Le dosage des hémoglobines donne :

— 60 % - Hb S ;

— 40 % - Hb E.

Le fils S E ne présente aucun symptôme clinique.

Le mari n'a pas été examiné, mais on peut penser qu'il était A S. D'autres enfants morts devaient être S S.

D. — INTERACTIONS ENTRE L'HEMOGLOBINOSE E ET D'AUTRES MALADIES

1) ASSOCIATION DE L'HEMOGLOBINE E AVEC LA THALASSEMIE

a) THALASSÉMIE.

L'anémie de Cooley a été décrite pour la première fois à New-York en 1925. Plus tard, ayant remarqué que cette maladie ne s'observe que chez les enfants dont les parents sont d'origine italienne, grecque et syrienne, WHIPPLE et BRADFORD [52] proposèrent de l'appeler « thalassémie ou anémie méditerranéenne ».

Depuis 1925, de très nombreuses études ont été faites et en particulier la distribution géographique s'est beaucoup étendue. Les cas d'anémie de Cooley sont trouvés avec une très grande fréquence chez les Asiatiques.

Partant de cette constatation, faut-il en conclure que la maladie est cosmopolite ou qu'elle s'est répandue à partir d'un foyer initial? Ce dernier reste à déterminer. CAMINOPÉTROS, dès 1937, et BRUMPT, depuis 1952, pensent que ce foyer originel ne peut se situer en Méditerranée. La maladie y a été surtout répandue par les Grecs, tandis qu'en Asie, elle est d'origine chinoise. Peut-être Grecs et Chinois ont-ils reçu ce gène d'un groupe ethnique commun : *les Mongols* [71].

La thalassémie peut présenter des aspects cliniques très variés ; depuis les formes graves, précocement mortelles, jusqu'à la forme asymptomatique. Pour simplifier leurs études, SILVESTRONI et BIANCO [53] décrivent trois formes principales :

- 1° La thalassémie majeure ou anémie de Cooley.
- 2° La thalassémie mineure ou maladie de Rietti-Greppi-Micheli.
- 3° La thalassémie minime ou microcytémie de Silvestroni et Bianco.

La thalassémie majeure est caractérisée par :

- une apparition précoce dans l'enfance ;
- un faciès mongoloïde ;
- une anémie sévère à type hémolytique, microcytique, hypochrome et érythroblastique, résistante à toute thérapeutique ;

- une résistance globulaire augmentée;
- un taux de fer sérique élevé;
- une splénomégalie et une hépatomégalie importantes;
- une ostéoporose généralisée caractérisée surtout par un élargissement du crâne qui se traduit radiologiquement par l'image classique « de poils de brosse »;
- une résistance de l'Hb à la dénaturation alcaline (R D A) élevée, variant de 8 à 85 % environ.

La thalassémie mineure présente une très grande variabilité de signes cliniques et hématologiques. Il est difficile de la distinguer de la forme minime. Entre ces deux formes, il existe toute une gamme de syndromes intermédiaires. ZUELZER et ses collaborateurs [50] avouent leur incertitude devant ces cas. Cependant, la thalassémie mineure se caractérise dans l'ensemble par une anémie bénigne microcytaire, légèrement hypochrome ou parfois normochrome, avec leptocytose. La résistance globulaire est constamment augmentée et les signes cliniques se réduisent le plus souvent à une splénomégalie modérée.

La thalassémie minime est souvent asymptomatique, se réduisant seulement à une microcytémie légère. Pour plus de détails dans cette description clinique de la thalassémie, nous renvoyons le lecteur aux livres d'ASTALDI et ses collaborateurs [54], et de WINTROBE [55] et à la thèse de THOR PENG-THONG (Paris, 1958) [56].

Cependant, contrairement à SILVESTRONI et BIANCO, NEEL et VALENTINE [58] adoptent la classification génétique et emploient les termes d'homozygotie et hétérozygotie.

La thalassémie majeure ou anémie de Cooley correspond à l'état homozygote et les thalassémies mineure et minime à l'état hétérozygote.

b) HÉMOGLOBINE E - THALASSÉMIE.

La classification de NEEL et VALENTINE facilite l'étude des associations de la thalassémie avec une hémoglobinoase. De nombreux auteurs en faisant les enquêtes génétiques ont été frappés d'observer des cas graves de thalassémie chez des hétérozygotes thalassémiques, (dont l'un des parents était indemne de la tare). L'explication en a été donnée par l'association de la thalassémie avec une hémoglobine anormale. C'est ainsi que des cas de thalassémie-hémoglobine S ont été décelés en Amérique, en

Italie et au Bengale. Certains de ces cas sont de vraies associations, mais un certain nombre d'erreurs se sont introduites dans la littérature car, avant la découverte de l'hémoglobine C, on avait pris pour des thalassémie-hémoglobine S, des cas de double-hétérozygotes C S. La présence de cellules-cibles considérées jadis comme la cellule caractéristique de la thalassémie est, en réalité, très commune dans les hémoglobinoses C, D, E...

Dans le Sud-Est asiatique où la thalassémie est très fréquente, l'occurrence des formes graves de maladie de Cooley chez les hétérozygotes a pratiquement été le point de départ de la découverte de l'hémoglobine E. L'association de ces deux gènes constitue une complication des plus graves. Le cas princeps, étudié en Amérique est un double-hétérozygote E-thalassémique.

Depuis, plusieurs cas ont été décrits dans les divers pays du Sud-Est asiatique.

L.C. BRUMPT a étudié de nombreux cas au Cambodge. Les tableaux cliniques observés paraissent aussi variés que dans les thalassémies pures.

En général, la maladie débute précocement dans l'enfance, par une anémie hémolytique, résistante à toute thérapeutique.

A la période d'état, le malade présente :

I. — TABLEAU CLINIQUE

1) *Signes fonctionnels* :

- une dyspnée d'effort ;
- une fatigue générale ;
- des palpitations.

2) *Signes physiques* :

— *Syndrome anémique* : Le malade a une pâleur intense, accompagnée assez rarement de subictère conjonctival. Il est maigre et la peau est sèche ; elle est le siège de remaniements pigmentaires avec zones mélaniques et achromiques. Les cheveux sont lisses, fins et décolorés roussâtres. La langue est normale.

— *Faciès* : Les lésions osseuses n'apparaissent qu'au bout de quelques années et elles sont d'autant plus marquées que le sujet a pu atteindre un âge avancé.

Il a une grosse tête, avec des bosses frontales et pariétales saillantes, réalisant l'aspect du crâne en selle. Le front est haut,

en forme de tour et la racine du nez est enfoncée (nez en pied de marmite). Les pommettes sont saillantes, le maxillaire supérieur est hypertrophié si bien que la lèvre supérieure découvre constamment les dents, même au cours du sommeil.

— *Thorax* : L'amaigrissement du thorax étrié contraste avec l'augmentation du volume de l'abdomen et la gracilité des membres. Le cœur est hypertrophié dans toutes ses dimensions avec des souffles anémiques.

— *Abdomen* : Le ventre est distendu. Souvent le cadran gauche est plus développé que le côté droit, car la splénomégalie est constante, précoce, la rate est volumineuse, atteignant et dépassant souvent l'ombilic. Elle est de consistance dure, de surface lisse ou inégale, mobile et rarement douloureuse.

Le foie est fréquemment hypertrophié, mais moins précocement que la rate. Il est dur, à bord tranchant et à surface lisse et régulière.

La lithiase biliaire est rarement observée.

En général, il n'y a pas de circulation collatérale, ni d'ascite, sauf à un stade tardif.

— *Membres* : Les membres sont petits et grêles. Les ulcères de jambe sont rares.

Les ongles sont normaux, très différents des ongles dans les chloroses.

Il reste encore à décrire les troubles du développement pondéral et satural. L'état d'hypotrophie des sujets s'apparente au nanisme splénique. Le développement génital peut évoluer normalement. L'intellect est normal, il n'y a pas de troubles neuro-anémiques, ni psycho-anémiques.

3) Radiographie :

L'ostéoporose est généralisée à tout le squelette.

— *Crâne* : Les lésions des os du crâne sont ou très marquées avec l'image classique de « poils de brosse », ou très discrètes : micro-aréoles, empreintes digitales.

— *Os courts* : Les lésions discrètes des phalanges se traduisent à la radiographie par des microgéodes ; celles-ci au niveau des métacarpiens et des métatarsiens, sont comparables à des grains de riz (aspect de certaines porcelaines chinoises).

— *Os longs* : Les os longs présentent un élargissement du canal médullaire avec modifications de l'architecture trabéculaire.

En résumé, le tableau clinique est celui d'une anémie constitutionnelle, apparue dans l'enfance et s'aggravant progressivement malgré les efforts thérapeutiques. La splénomégalie et l'ostéoporose peuvent manquer dans la première enfance, mais apparaissent constamment plus tard. Le faciès chinois ou mongoloïde, qu'on observe constamment dans la thalassémie pure, peut être absent ou moins frappant dans ce cas. Certains auteurs pensent que ce symptôme serait dû aux modifications osseuses.

D'autres auteurs, CAMINOPÉTROS et BRUMPT pensent que l'ostéoporose et les remaniements osseux peuvent donner des anomalies du massif facial. Mais ils n'admettent pas que l'anémie réalise un faciès mongole ou chinois. Il n'y a pas de raisons que l'anémie crée un œil en fente, à oblicuité descendante de dehors en dedans et surtout un repli épicanthique de la paupière supérieure. Ces auteurs croient que les traits mongoliques ou chinois ont une signification anthropologique et que les ancêtres plus ou moins éloignés de ces sujets sont réellement Chinois ou Mongols.

Comme nous le verrons, ces sujets sont des hétérozygotes thalassémiques; un seul des parents est d'ascendance chinoise; le faciès chinois est donc moins caractéristique que chez un homozygote thalassémique. C'est la raison pour laquelle la plupart des auteurs qui ont étudié la thalassémie en Asie et qui avaient affaire à des associations avec l'hémoglobine E n'ont pas été frappés par ce symptôme clinique et n'ont pas poussé l'enquête anthropologique.

II. — TABLEAU HÉMATOLOGIQUE

— *Hématies* : L'anémie est constante, d'intensité moyenne. Le nombre des hématies varie entre 3 et 2 millions, mais le chiffre d'hémoglobine révèle toujours une hypochromie très nette. La valeur globulaire est toujours inférieure à l'unité. Les dimensions des hématies sont diminuées. Le nombre des réticulocytes augmente. La résistance globulaire est à la fois :

- étalée, car certains microsphérocytes sont fragiles;
- augmenté, car la plupart des cellules sont des leptocytes plus résistants aux solutions hypotoniques.

Ce caractère permet de distinguer l'association de la thalassémie avec les autres hémopathies constitutionnelles : ictère hémolytique de Minkovsky-Chauffard, hémoglobinoses pures (fig. 14).

- *Lame colorée* : Elle est très caractéristique. On trouve :
 - anisocytose considérable avec microcytose moyenne ;
 - poïkilocytose : annulocytes ; microsphérocytes ; bactériocytes ; nombreuses cellules-cibles ; acanthocytes ;
 - polychromatophilie, hématies ponctuées ;
 - érythroblastes en nombre variable.

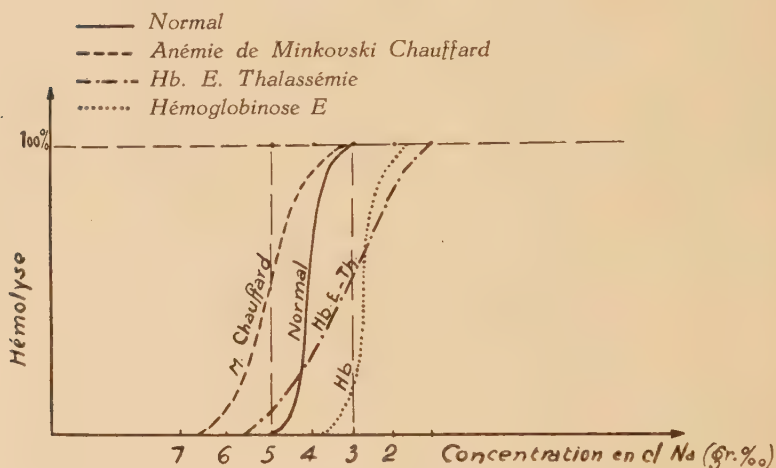


FIGURE 14.

Ces anomalies érythrocytaires, qu'on désigne parfois par le terme d'absurdocytose prennent toute leur valeur, du fait que le nombre des hématies et même le taux d'hémoglobine ne sont pas tellement bas. Dans une autre anémie, il faudrait descendre autour du chiffre de 1 million d'hématies pour avoir des anomalies semblables.

Par ailleurs, le chiffre leucocytaire est normal et dans la formule, une certaine hyperéosinophilie est souvent notée. Le chiffre des plaquettes est normal et il n'y a pas de troubles de la crase sanguine. Le temps de saignement, le temps de coagulation et la rétraction du caillot restent normaux. Pas de signe du lacet. Symptômes qui cadrent avec l'absence d'hémorragies cliniquement décelables.

La ponction splénique montre une métaplasie érythroblastique et myéloïde de l'organe.

La ponction de la moelle osseuse, d'après L. BRUMPT, doit être prudente et, de préférence, faite à l'os iliaque. En effet, les os spongieux sont mous et dans la ponction sternale, l'aiguille

risque de perforer le sternum. Or, le cœur est hypertrophié dans toutes ses cavités à cause de l'anémie chronique; de plus, il subit une ascension dans le thorax, du fait de la poussée des organes abdominaux hypertrophiés (rate et foie).

— *Examens chimiques* : Le sang d'un malade thalassémique-hémoglobine E présente une hémolyse discrète, c'est dire que :

- la bilirubinémie est à peu près normale ou légèrement élevée. A l'analyse des urines, on ne trouve pas de pigments, ni de sels biliaires et inconstamment de l'urobiline;
- le fer sérique est augmenté, (Thalassémie);
- il existe une surcharge en granules ferrugineux libres (ferritine) dans les hématies, par suite de la difficulté de liaison du fer minéral à la protoporphyrine libre des globules rouges.

— *L'électrophorèse* de l'hémoglobine montre : l'existence de l'hémoglobine E et l'absence de l'hémoglobine A.

La mesure de la résistance à la dénaturation alcaline donne au maximum 85 % et au minimum 8 % d'hémoglobine F.

Le taux de l'Hb F est ici nettement supérieur au taux que l'on trouve dans l'homozygotie E pure.

Malgré l'absence d'hémoglobine normale dans le cas d'association hémoglobine E - thalassémie qui semblerait marquer une homozygotie E E, nous ne pouvons conclure affirmativement sans une enquête génétique familiale. Cependant, l'élévation du taux de la R D A au-dessus de 9 % milite en faveur de l'association Hb E - thalassémie.

III. — ENQUÊTE GÉNÉTIQUE

Ce qui distingue l'association Hb E-thalassémie, des thalassémies homozygotes est l'existence d'une double hétérozygotie. Parmi les géniteurs, un seul parent est porteur de thalassémie à l'état hétérozygote et l'autre est un hétérozygote A E. Au lieu d'avoir la formule électrophorétique A E F, nous avons seulement E F, comme si le gène thalassémique inhibait la formation de l'hémoglobine normale.

Les conséquences de ce fait sont très importantes :

1° Au Cambodge, où plus de 30 % de la population est hétérozygote A E, les chances d'association avec une thalassémie sont grandes.

2° Certains symptômes de l'Hb E-thalassémie diffèrent de la thalassémie homozygote. L'évolution est un peu moins grave. Surtout le faciès chinois est plus rarement rencontré puisque les caractères sino-mongols sont apportés par un seul des parents. C'est pourquoi ce signe a été trop négligé.

Il est très important de chercher chez un des parents une ascendance chinoise ou sino-cambodgienne et de faire chez les parents, grands-parents, les frères et sœurs, une recherche des signes de thalassémie mineure par un examen hématologique qui révélera :

- a) une hypochromie avec anémie ou au contraire polycythémie;
- b) des anomalies morphologiques notables, contrastant avec une anémie peu marquée;
- c) l'augmentation de la résistance globulaire qui n'est pas constante chez les hétérozygotes, mais fréquente et de grande valeur quand elle existe;
- d) l'augmentation du taux de l'hémoglobine A₂ à l'électrophorèse [59 - 60 - 61 - 62].

2) ASSOCIATION DE L'HEMOGLOBINE E AVEC D'AUTRES ETATS MORBIDES

a) CONSÉQUENCES AGGRAVANTES DE CERTAINES MALADIES DANS L'HÉMOGLOBINOSE E.

L'hémoglobinoase E est la mieux supportée des hémoglobinoses puisqu'à l'état homozygote, loin d'être léthale, elle est souvent asymptomatique.

Cependant, L. BRUMPT pense que les porteurs d'hémoglobine E à l'état homozygote et même hétérozygote présentent un « terrain hématique » plus fragile à l'égard des autres facteurs d'anémie : nutritionnelle, parasitaire, hémorragique.

Au point de vue nutritionnel, le contraste est assez frappant entre l'aspect normal du sang et la rareté des cellules-cibles chez les porteurs de E à Paris et l'aspect hypochrome avec nombreuse cellules-cibles du sang des Cambodgiens de la classe pauvre de Phnom-Penh dont le régime est pauvre en protéines.

Les porteurs d'hémoglobines E parasités par des ankylostomes présentent une anémie hors de proportions, avec le nombre

des parasites, celui-ci étant évalué par la numération des œufs dans les selles.

Enfin, les hémorragies dues à des fibromes, à des hémorroïdes ou à des ulcères digestifs semblent moins bien compensés par les porteurs d'hémoglobine E.

Chez les femmes, peut-être du fait de la menstruation, on est frappé de la fréquence, à l'Hôpital Preah-Ket-Mealea de Phnom-Penh, des chloroses chroniques incomplètement réparées par le fer.

La tolérance à certains médicaments est peut-être moins bonne chez ces sujets porteurs d'hémoglobine E. Les grands ictères hémolytiques dus à des perfusions de PAS sont assez fréquents. Nous citerons l'observation des docteurs WILM, BRUMPT L. et KEO-KUTH :

« Ictère hémolytique dû à l'absorption de cryogénine chez une porteuse homozygote d'hémoglobine E. »

La malade I. O..., paysanne sino-cambodgienne, âgée de trente-trois ans, est entrée à l'hôpital d'indigents le 17 janvier 1956 pour un état fébrile, des douleurs thoraciques et une toux suivie d'une expectoration qui se sont aggravés progressivement depuis 3 ou 4 mois, s'accompagnant d'altérations de l'état général : amaigrissement et aménorrhée.

L'examen clinique et radiologique confirme une tuberculose pulmonaire bilatérale évolutive (lésions micronodulaires).

Le 18 janvier : le poids est de 37,500 kg; il existe une anémie hypochrome : 3.440.000 hématies avec 60 % d'hémoglobine, la leucocytose est de 14.800 avec 80 % de polynucléaires neutrophiles. La vitesse de sédimentation est de 112 après une heure et 138 après deux heures. Les premières recherches de BK sont négatives. La malade reçoit 4 comprimés de Rimifon et 1,50 g de cryogénine par jour pendant 14 jours, puis 1 g de cryogénine pendant une semaine. Les examens de crachats ultérieurs ayant montré la présence de bacilles de Koch, à partir du 9 février la malade reçoit une injection quotidienne de streptomycine.

Or, le 11 février, elle est prise brusquement de frissons avec ascension thermique à 40° qui durera trois jours, s'accompagnant de douleurs très vives de l'hypochondre droit, de lombalgies, de vomissements et de diarrhée, tandis que s'installe un ictère.

Cet ictère d'intensité modérée ne s'accompagne ni de bradycardie ni de prurit, les urines sont colorées, contiennent de l'urobiline (pas de pigments, ni de sels biliaires), les selles sont noirâtres pendant quelques jours. Comme la salle est infestée de rats, la spirochétose est évoquée; mais il n'y a pas d'herpès, ni d'albuminurie; l'urée est de 0,75 le 15 février et 0,25 le 22 février.

L'ictère s'est accompagné d'une forte aggravation de l'anémie : 1.800.000 hématies et 35 % d'hémoglobine, ce qui, joint aux caractères cliniques de l'ictère, confirme l'hémolyse. Bien que le paludisme soit assez rare dans la région de Phnom-Penh et que la rate ne soit pas hypertrophiée, nous demandons une recherche d'hématozoaires qui est négative.

La malade est une Sino-Cambodgienne et nous pensons à une anémie de Cooley, fréquente au Cambodge, bien que les accidents hémolytiques soient discrets dans cette forme d'anémie; l'examen morphologique du sang coloré ne montre pas du tout l'aspect caractéristique de thalassémie, mais une anisocytose avec de nombreux macrocytes. Le diamètre moyen des hématies est très augmenté 9μ (hémodiffractomètre de Tzanck et Bessis).

La réticulocytose est de 15 %, ce qui ne nous étonne pas après une telle hémolyse, et la coloration vitale par le bleu de crésyl nous montre en même temps que les réticulocytes, la présence de 24 % d'hématies contenant des corps de Heintz. Cette découverte, très importante, vient confirmer l'étiologie toxique de cet ictère hémolytique acquis; la cryogénine avait été supprimée dès le début des accidents aigus, de même que la streptomycine qui semblait avoir eu un rôle déclenchant. Pourtant le traitement par la streptomycine fut repris ultérieurement sans incidents; après la suppression de la cryogénine, les corps de Heintz disparurent complètement et l'anémie se répara progressivement mais incomplètement : le 19 avril, les hématies étaient remontées à 3.240.000 avec 55 % d'hémoglobine.

L'électrophorèse sur papier, faite par M. DE TRAVERSE et Mlle COQUELET montra l'absence totale d'hémoglobine normale, la présence d'hémoglobine E associée à 9,6 % d'hémoglobine fœtale alcalino-résistante.

Ce taux élevé d'hémoglobine F pourrait faire penser à une thalassémie associée, mais la malade n'a pas pu être suivie ultérieurement et l'enquête familiale fut impossible.

b) HÉMOGLOBINOSE E ET PALUDISME

Depuis longtemps est signalée la résistance sélective au paludisme des races négroïdes non kamitiques d'Afrique. Or, nombreux sont les arguments qui confirment et expliquent cette résistance par la présence de l'hémoglobine S.

Il ne s'agit pas d'un refus total de cette hémoglobine par l'hématozoaire, mais d'une moindre affinité qui se traduit par une agression moins virulente.

Il est possible aussi que l'hémoglobine fœtale F, dont la présence est physiologique chez le nouveau-né et pathologique dans la maladie de Cooley, soit moins appréciée par le parasite que

l'hémoglobine normale. Ce serait un des facteurs limitant la gravité du paludisme chez le nourrisson. Dans l'anémie de Cooley, le taux d'hémoglobine F est très élevé. CAMINOPÉTROS, devant l'impuissance de la thérapeutique dans cette maladie constitutionnelle, avait préconisé la malaria-thérapie. Cet auteur avait sans doute observé l'évolution bénigne du paludisme chez ces malades, et peut-être des réactions hémopoiétiques favorables. CHATTERJEE et ses collaborateurs ont inoculé le *P. vivax* à 5 sujets dont 2 thalassémiques qui, seuls, ne développèrent aucun symptôme clinique ou hématologique de paludisme.

Il sera difficile d'établir la corrélation entre la plupart des hémoglobinoses anormales et le paludisme : la plupart de ces hémoglobinoses sont trop rares et le paludisme, lui-même, est en régression.

L'hémoglobine E constitue une exception, car elle est peut-être la plus fréquente des hémoglobinoses et sa distribution géographique coïncide souvent avec l'endémicité palustre.

Beaucoup d'auteurs comme LEHMANN, SUPA NA-NAKORN, LIE-INJO LUAN-ENG ont pensé à rechercher chez les sujets porteurs d'hémoglobine E les antécédents palustres.

L'existence de paludisme clinique et même sa preuve microscopique ne sont pas, à elles seules, significatives. En effet, nul ne prétend qu'une hémoglobine anormale constitue une protection absolue contre l'hématozoaire ; il ne s'agit que d'une moindre affinité.

Pour apporter des arguments de valeur, il serait indispensable d'inoculer expérimentalement les trois espèces de plasmodium humain à trois groupes de sujets homozygotes EE ; hétérozygotes AE, et porteurs d'hémoglobine normale AA. Les infections devraient être contrôlées très exactement par des numérations répétées et comparatives d'hématozoaires.

En attendant une confirmation de cette hypothèse, L.C. BRUMPT pense que l'hémoglobine E confère à son porteur une résistance sélective contre le paludisme, et invoque les arguments suivants : la fréquence de l'hémoglobine E chez les aborigènes, leur grande résistance au paludisme et leur distribution géographique en regard des zones palustres [72].

1° — *Fréquence de l'hémoglobine E
chez les aborigènes.*

Au Cambodge, rappelons que sur 10 Khas, il a été trouvé 5 hétérozygotes AE ; sur 10 Phnongs, 5 hétérozygotes AE, 1 homozygote EE et seulement 4 sujets normaux AA [69,70].

Chez les Veddas de Ceylan, dont il ne reste que 350 survivants, il a été observé des taux presque aussi élevés d'hémoglobine E dans certains villages.

2° — *Résistance des Moïs au paludisme
en comparaison des Vietnamiens.*

En Indochine, les malariologues français ont remarqué la plus grande résistance des populations aborigènes comparative-ment aux autres races, en particulier aux Vietnamiens.

Impressionnés par le contraste entre les Moïs athlétiques et les Annamites malingres, malgré les conditions de vie identiques dans les zones d'endémie palustre, beaucoup d'auteurs ont cherché à donner une base scientifique à cette impression.

Les populations aborigènes étudiées par DELBOVE sont les Kahs des Boloven, les Kohos du Haut-Donnaï, les Kouys de Kompong Thom, les Stiengs de Tudaumot (Cochinchine). Celles étudiées par FARINAUD et PROST sont les Banhars ou Rhadés du Kontum et du Darlac et les Phnongs du Haut-Chlong.

Les résultats peuvent être schématisés de la façon suivante :

1° Bien que tous les sujets indistinctement soient impaludés, la répartition qualitative de l'infection est différente suivant la population : chez les Moïs, le *P. falcifarum* reste le plus fréquent dans les deux groupes ; mais le *P. vivax* est plus fréquent que le *P. malariae*. Chez les Annamites, le *P. malariae* est plus fréquent que le *P. vivax*.

2° Dans l'enfance, la précession de l'indice plasmodique sur l'indice splénique est une règle générale de malariologie ; mais dans l'adolescence, chez les Moïs, les indices s'inversent, les courbes se croisent et, à l'âge adulte, les splénomégalias sont exceptionnelles. C'est vers l'âge de dix ans que le jeune Moï semble maîtriser son infection palustre.

Chez les Annamites, l'inversion des indices spléniques et plasmodiques ne se produit pas ; l'indice splénique continue à monter et les grosses rates se rencontrent fréquemment chez les adultes.

3° En somme, dit FARINAUD, l'Annamite ne parvient pas, avec l'âge, à la guérison anatomique de son affection, c'est-à-dire à la disparition des splénomégalias. Il reste un malade alors que le Moï se transforme en un porteur tolérant ou inapparent. L'Annamite n'arrive jamais à cet état d'indifférence totale du Moï des hauts plateaux à l'égard du paludisme.

A l'époque où ont été enregistrés ces faits, les auteurs en ont donné l'interprétation suivante : DELBOVE invoque une sélection naturelle opérant depuis plusieurs générations au prix d'une grosse mortalité infantile. FARINAUD et PROST pensent à une résistance acquise héréditairement par la vie en milieu d'endémie.

A notre avis, les conclusions doivent être poussées plus loin. La résistance des Moïs est un facteur racial, et par analogie avec les races négroïdes porteuses d'hémoglobine S, l'hémoglobine E, fréquente chez les Cambodgiens et les Moïs, serait l'explication de leur résistance au paludisme.

3° — *Distribution géographique*

Nous trouvons une série d'arguments dans l'histoire du peuplement de l'Indochine.

Malgré les conditions défavorables de la vie tribale et forestière, ces aborigènes vivant de chasse, de cueillette et, à la rigueur, de culture sur brûlis, ont pu subsister dans les régions hautement palustres hantées par l'*Anopheles minimus*.

Le paludisme constituait la meilleure protection de ces tribus faiblement organisées contre des peuples entreprenants, à forte natalité, cherchant sans cesse de nouveaux espaces vitaux, mais confinés jusqu'à l'avènement de la médication antipaludiques aux deltas d'Indochine où sévit seulement l'*Anopheles hyrcanus sinensis*, responsable d'une faible endémie malarienne.

4° — *Conclusions*

Les observations épidémiologiques des malariologues français en Indochine ont été faites dans des conditions très particulières. Deux groupes raciaux bien distincts ont été observés, soumis, dans des conditions identiques, à un paludisme spontané, non traité, et surtout avant l'ère des insecticides domiciliaires. Ces études ont la valeur d'une expérience en comparaison des procédés actuels de lutte antipaludique plus systématiques que scientifiques.

Nous rapprochons leurs conclusions sur la plus grande résistance au paludisme des populations aborigènes d'Indochine de nos constatations sur l'extrême fréquence dans cette race de l'hémoglobine E.

CHAPITRE VI

DIAGNOSTIC DE L'HÉMOGLOBINOSE E

A. — DIAGNOSTIC POSITIF

1) HOMOZYGOTIE

Cliniquement, l'hémoglobinoase E homozygote doit être suspectée dans l'aire de distribution géographique de cette hémoglobine, devant des symptômes d'anémies hypochromes primitives, résistantes au traitement martial.

Du point de vue hématologique, l'attention est attirée par l'abondance des cellules-cibles. La certitude est apportée par l'électrophorèse de l'hémoglobine.

L'enquête génétique familiale montre que les deux ascendants sont des porteurs hétérozygotes d'hémoglobine E.

2) HETEROZYGOTIE

Cet état n'a pratiquement pas d'expression clinique, sauf s'il est associé à une cause aggravante.

Là encore, le diagnostic dépend de l'électrophorèse de l'hémoglobine.

Pour pratiquer cet examen, le médecin praticien doit prélever stérilement 5 cm³ de sang sur héparine ou, à la rigueur, sur citrate de soude et l'expédier dans une ampoule scellée à la flamme au laboratoire de biochimie.

B. — DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Les symptômes de l'hémoglobinosé E sont trop incomplètement connus actuellement pour discuter un diagnostic différentiel. Nous nous contentons de montrer sur un tableau les analogies et les différences entre les hémopathies génotypiques (*tableau III*).

Un problème fréquent et très important est le suivant :

L'hémoglobinosé E est-elle pure ou associée à une thalassémie?

<i>Hémoglobinosé pure</i>	<i>Thalassémie associée</i>
Pur Cambodgien	Sino-Cambodgien
Pas de splénomégalie	Splénomégalie
Pas d'ostéoporose	Ostéoporose
Isocytose	Anisocytose et poïkilocytose considérables
	Erythroblastose
Moins de 6 % de RDA	Plus de 8 % de RDA
Deux parents porteurs d'Hb E à l'état homo ou hétérozygote	Un ascendant Sino-Cambodgien thalassémique hétérozygote L'autre ascendant hétérozygote A E Le diagnostic peut être difficile dans les premières années de la vie et ne sera précisé qu'à plus tard.

TABLEAU III : CARACTÈRES CLINIQUES, HÉMATOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DES HÉMOGLOBINOSES
(d'après CHERNOFF [44]) (avec quelques modifications)

Hémoglobinoase	Gravité clinique	Crises	Splénomégalie	Gravité de l'anémie	Constantes érythrocytaires	Cellules (en %)	Falci-formation	Anisocytose Poikilocytose	Ponctions basophiles	Signes radiologiques
AS	—	—	—	—	Normales	4	+	—	—	—
AC	—	—	—	—	Normales	0 - 40	—	—	—	—
AD, AG	—	—	—	—	Normales	2	—	—	—	—
AE	—	—	—	—	Normales	→ 10	—	—	—	—
SS	+++	+++	—	+++	Normochromie } Normocytose }	5 - 30	+	—	—	+
SC	— à +++	— à +++	— à +++	— à +++	Normochromie } Microcyt. lég. }	20 - 85	+	minime	—	±
SD	— à ++	— à ++	— à ++	+++	Normochromie } Macrocytose }	rare	+	minime	—	±
SE	—	—	—	+	Hypochromie } Microcyt. lég. }	? - 60	+	—	—	±
CC	—	—	+++	±	Normochromie } Microcyt. lég. }	40 - 100	—	—	—	±
DD	—	—	—	—	Normochromie } Microcytose }	60 - 70	—	légère	?	—
EE	—	—	±	± ou polycythém.	Normochromie } Microcytose }	25 - 60	—	±	±	—
Thalassémie majeure	+++	—	+++ parfois hépato. hépato.	+++	Hypochromie } Microcytose }	10 - 35	—	+++	++	+++
Thalassémie, drépanocytose	++	+	++	+++	Hypochromie } Microcytose }	20 - 40	+	+++	++	+++
Thalassémie, Hb C	±	—	— à ++	— à ++	Hypochromie } Microcytose }	+	—	++	+	++
Thalassémie, Hb E	+++	±	+++ hépato.	+++	Hypochromie } Microcytose }	10 - 40	—	+++	+	+++

CHAPITRE VII

TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE

A. — TRAITEMENT

L'hémoglobinosé E est la mieux supportée des hémoglobinoses, puisque l'état homozygote est souvent asymptomatique.

Cependant, il faut préserver ces sujets des causes additionnelles d'anémie, veiller à leur hygiène alimentaire, renforcer la consommation des protéines, éviter l'ankylostomose ou la traiter si elle existe. Ces mesures prennent place dans le cadre du développement de l'hygiène urbaine et rurale dans notre pays.

Dans la thalassémie associée, le traitement est malheureusement très décevant. La splénectomie, théoriquement illogique, a pu, en pratique, d'après certains auteurs, apporter une amélioration. En effet, chez des Hb E - thalassémiques splénectomisés, la fréquence des transfusions a pu être diminuée.

Les transfusions, elles-mêmes, ne sont pas sans inconvénients car elles aggravent l'hémochromatose avec toutes ses conséquences.

Devant un tel aveu d'impuissance thérapeutique, le médecin doit envisager le problème de la prophylaxie.

B. — PREVENTION

Théoriquement, il est souhaitable d'éviter les mariages d'hétérozygotes A E dont certains enfants seront des homozygotes E E. En pratique, cette solution est inapplicable, lorsque l'hémoglobinosé est trop fréquente.

Par contre, il est indispensable de prévenir les unions entre les porteurs d'hémoglobine E et les thalassémiques. Au Cambodge, un sujet sur trois est porteur de Hb E. Si on admet qu'un individu sur trente porte le gène thalassémique, les chances de conjonction des deux gènes sont importantes.

Le problème d'engénique repose essentiellement sur une détection précise et étendue de la thalassémie exposée par THOR PENG-THONG.

CHAPITRE VIII

DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE DE L'HÉMOGLOBINE E

A. — AU CAMBOGGE : PAR PROVINCES

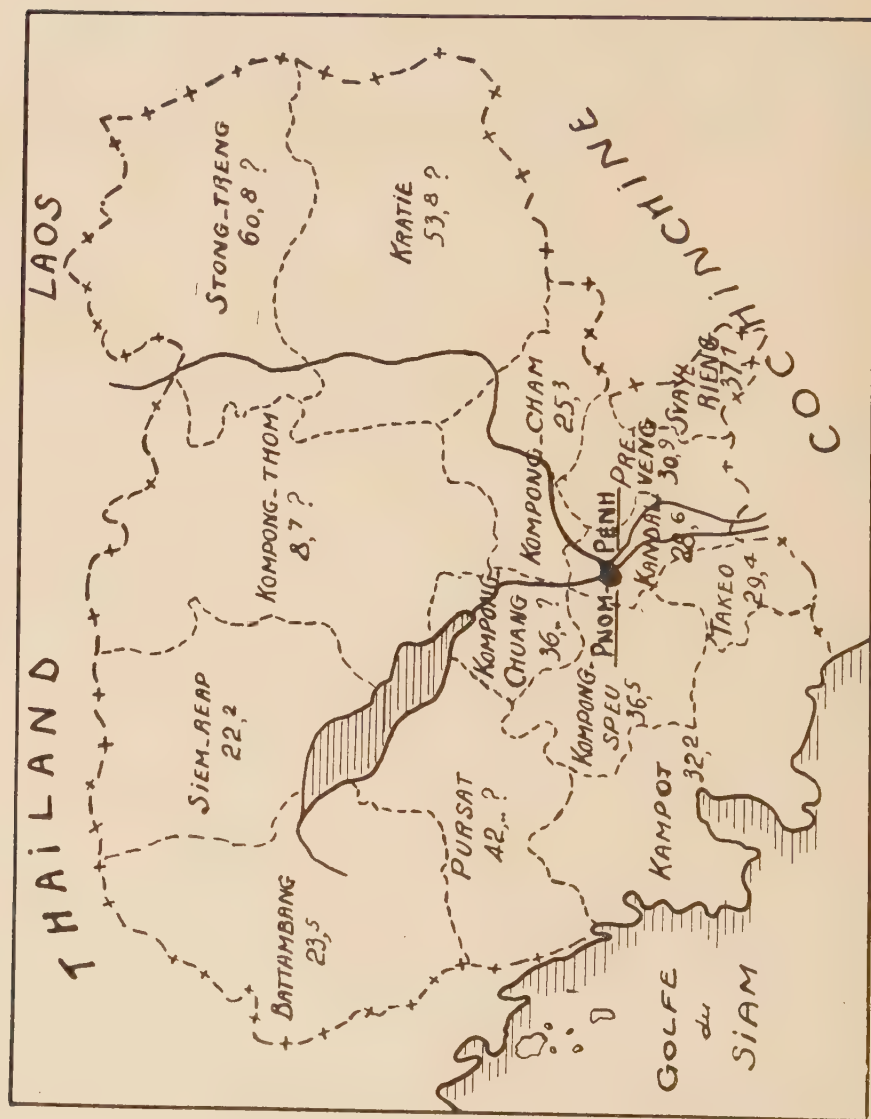
L.C. BRUMPT, DE TRAVERSE et COQUELET [69-70] ont soumis à l'électrophorèse de zone sur papier 1.044 échantillons de sang, provenant des diverses régions du Cambodge. Ils ont obtenu les résultats suivants :

1. Province de Battambang :	23,5 % ?
2. Province de Siem-Reap :	22,2 % ?
3. Province de Kompong-Thom :	8,7 % ?
4. Province de Stung-Treng :	60,8 % ?
5. Province de Kratié :	53,8 % ?
6. Province de Kompong Chhnang :	36 % ?
7. Province de Kompong Cham :	25,3 %
8. Province de Prey-Veng :	30,9 %
9. Province de Svay-Rieng :	37,1 %
10. Province de Kandal :	28,6 %
11. Province de Takeo :	29,4 %
12. Province de Kompong-Speu :	36,5 %
13. Province de Kampot :	32,2 %
14. Province de Pursat :	42 % ?

Le point d'interrogation indique que le nombre de cas étudiés est insuffisant pour une conclusion statistique.

B. — DANS LE SUD-EST ASIATIQUE

Si l'hémoglobine S se répand dans toute l'Afrique Intertropicale depuis le Sahara et le Soudan jusqu'au Zambèze, l'hémoglobine E occupe tout le Sud-Est asiatique, de l'Inde jusqu'aux



CARTE DU CAMBODGE

Pourcentage de l'Hb E dans les diverses provinces



CARTE DU SUD-EST ASIATIQUE

Philippines. Ce sont les pays qui se trouvent sur les côtes de l'Océan Indien qui sont touchés.

— Bengale :	3,9 %
— Ceylan :	4 %
— Birmanie :	15 %
— Thaïland :	13,6 %
— Cambodge :	31,7 %
— Cochinchine :	<i>existe chez les Khmers de Cochinchine</i>
— Indonésie :	3,5 %
— Philippines :	<i>signalée par STRANSKY, mais la statistique n'est pas encore faite.</i>

Nous espérons que de nouveaux travaux pourront préciser la présence de l'hémoglobine E dans d'autres régions voisines de l'Asie des Moussons.

Par ailleurs l'hémoglobine E n'a pas été trouvée sur des milliers d'examen de sang faits dans le monde.

Un cas d'Afrique du Sud est expliqué par l'apport indonésien dans la colonie hollandaise du Cap (BUDT, OLSEN et BRAIN).

Un cas isolé a été trouvé chez les Eti-Turcs (AKSOY), de même que le cas princeps en Amérique sur un sujet d'origine partiellement indienne.

Il n'existe pas d'hémoglobine E chez les Népalais qui sont nettement mongoloïdes, ni chez les Sicks qui sont europaïdes. Elle n'a pas été trouvée par LEHMANN chez 166 aborigènes du Queensland dont 148 d'origine australienne.

Ainsi cette hémoglobine paraît nettement localisée au Sud-Est asiatique et sa présence a une grande importance anthropologique. A la Cité Universitaire de Paris, où de fréquentes électrophorèses sont faites, les seuls cas d'hémoglobinoïse E concernaient des Cambodgiens.

CHAPITRE IX

ÉTUDE ANTHROPOLOGIQUE

Nous étudierons successivement l'incidence anthropologique au Cambodge et dans les autres pays du Sud-Est asiatique.

A. — INTERET DE L'ETUDE DE L'HEMOGLOBINE E AU CAMBODGE

Bien des auteurs se sont penchés sur l'énigme de la race Khmère. TAILLIARD pense à un apport Négrito ; mais VALOIS et HUARD nient toute participation Négrito en Indochine. Les Cambodgiens seraient des veddoïdes selon BARADAT. Pour von EICKSTEDT, ce seraient des Jaunes atténués ; ce que nous ne pouvons accepter, car le moindre métissage d'un Cambodgien avec un mongoloïde est apparent. Certains auteurs, par Jaune atténué, entendent nésioté, c'est-à-dire Indonésien au sens large du terme.

Toutes ces définitions manquent de précision et nous préférons les conclusions de Georges OLIVIER, auteur d'un ouvrage sur l'anthropologie cambodgienne, qui donne pour le Khmer la formule suivante : Indonésien 80 %, Chinois 15% et Indien 5 % ; au moins les retiendrons-nous comme une définition provisoire.

L'étude des groupes sanguins ne montre aucune différence entre les populations d'Indochine autres que les Vietnamiens. Ces derniers se rapprochent des Chinois du Sud. Quant au facteur *Rhésus*, il existe pratiquement chez tous les Indochinois et ne peut être utilisé pour une différenciation.

Le fait d'avoir trouvé une forte proportion d'hémoglobine E chez les Khas et les Phnongs nous permet d'établir indiscutable-

ment leur parenté avec les Khmers, et de donner une confirmation anthropologique formelle aux hypothèses des historiens, des ethnologues et des philologues, et d'appuyer avec force l'avis de COEDES [63] :

« On peut mesurer toute l'importance de l'action civilisatrice de l'Inde par ce simple fait d'observation : à s'en tenir aux caractères somatiques physiques, un paysan Cambodgien ne diffère guère d'un Phnong, ou d'un Samré. Mais les Phnongs comme les Moïs d'Annam en sont restés au stade de l'organisation tribale; ils règlent leurs différents en suivant une coutume orale; ils n'ont pour religion qu'un animisme assez grossier dont les éléments varient d'une tribu à l'autre; leur cosmologie est rudimentaire; ils ne possèdent pas de caractères pour écrire leur langue. Tandis que le Cambodgien le moins évolué est pris dans les rouages d'un Etat fortement hiérarchisé; il est justiciable de tribunaux qui jugent d'après des codes écrits; il pratique avec beaucoup de ferveur une religion qui possède ses dogmes, ses écritures saintes, son clergé et qui lui donne en même temps, sur le système du monde et sur l'au-delà, des vues cohérentes qui sont celles d'une grande partie de l'humanité asiatique; enfin, il dispose d'un système d'écriture qui lui donne accès à une vaste littérature, et lui permet de communiquer à distance avec ses semblables. Tout cela, il le doit à l'Inde, et pour résumer cette constatation dans une formule un peu grossière, on peut dire que le Cambodgien est Phnong hindouisé. En variant cette formule, on pourrait l'appliquer aux Birmans, aux Thaïs méridionaux, aux anciens Chams, aux Malais et aux Javanais d'avant l'Islam. »

Nos constatations permettent aussi de démontrer que les Chams, malgré une différence de langue et de religion, sont les frères de race des Khmers, le Cambodge et le Champa étant deux Etats vassaux émancipés de l'ancien royaume du Founan.

B. — L'HEMOGLOBINE E EN DEHORS DU CAMBODGE

1) THAILAND

Nous ne sommes pas étonnés de trouver au Thaïland une forte proportion d'hémoglobine E, surtout dans le Sud. A l'époque historique, l'empire des Khmers s'étendait dans la

péninsule malaise jusqu'à Malacca. Les Mons également très proches des Cambodgiens, constituent le fond de la population du delta de la Menam; enfin on estime que deux millions de Khmers vivent actuellement au Thaïland; nous ne sommes pas étonnés non plus que l'importance de l'hémoglobine E diminue vers le Nord puisque la population est Thaï au sens vrai du terme, apparentée anthropologiquement aux Laotiens du côté indochinois et aux Shan du côté de la Birmanie.

2) BIRMANIE

Les anciens habitants de la Birmanie étaient les Mons, remarquables sculpteurs et architectes, qui furent conquis et métissés par les Tibéto-Birmans qui leur imposèrent leur langue. Les Etats Shan sont peuplés de Thaïs; quant à l'influence sino-mongole, elle s'exerça comme au Thaïland par l'intermédiaire des Thaïs qui se montraient plus faciles à manier que les Mons-Khmers trop indépendants.

3) BENGAL

Nous avons vu que CHATTERJEE et ses collaborateurs avaient trouvé chez 700 Bengalis non apparentés près de 4 % de porteurs d'hémoglobine E. Si nous admettons que dans le pays Mon-Khmer le plus pur anthropologiquement, 1 sujet sur 3 est porteur de cette hémoglobine, nous pouvons en déduire que la composante Mon-Khmère au Bengale est de 12 %. Nous espérons que des recherches futures porteront sur les populations tribales de langue munda qu'on trouve aux Indes, en particulier dans le Chotta-Nagpur : Mundas, Santals, Hos, Oraons. En plus de la langue, la musique munda serait, d'après Alain DANIELOU, proche des musiques populaires cambodgienne et siamoise.

4) CEYLAN

La population cingalaise primitive représentée seulement maintenant par 350 Veddas devait comprendre des éléments Mons-Khmers comme en témoignent, dans le langage quelques mots mundas et aussi par une petite proportion d'hémoglobine E (2 %) qui serait beaucoup plus élevée dans certains villages.

5) INDONESIE

L'Indonésie a toujours entretenu des rapports maritimes étroits avec le continent et nous connaissons les liens historiques entre le Cambodge et Java.

Les Javanais d'avant l'Islam appartenaient sans doute aux mêmes souches Mons-Khmers; mais l'Islam d'abord, puis les Chinois et les Mongols ont considérablement remanié l'aspect anthropologique.

Chaque île mériterait d'être étudiée en détail. Déjà, les beaux travaux de Mme LIE-ENJO LUAN-ENG précisent qu'il existe 3 % d'hémoglobine E chez les Javanais et 17 % dans la petite île de Madura. Nous espérons que dans les années à venir, nous aurons des précisions sur les Balinais fidèles à la religion bouddhiste, sur les habitants de Sumatra, Timor, des Célèbes et de Bornéo.

6) PHILIPPINES-FORMOSE

L'existence de l'hémoglobine E aux Philippines est confirmée par STRANSKY. A Formose, L.C. BRUMPT la croit présente dans les populations aborigènes des montagnes, morphologiquement semblables aux Moïs.

C. — DISCUSSION

En somme, l'hémoglobine E est très fréquente et très répandue dans le Sud-Est asiatique; mais les anthropologues ne nous laissent prévoir aucune unité anthropologique et les définitions des races malaises ou indonésienne ne paraissent pas immuables.

Au début du siècle, un savant philologue, le R. P. SCHMIDT écrivait : « Nous avons des motifs de penser qu'à la grande unité linguistique dont l'existence dans l'Inde et en Indochine doit être considérée comme assurée, viendra se joindre dans un avenir que l'on peut entrevoir une unité anthropologique dont le domaine coïncidera en gros avec la première et qui, en beaucoup d'endroits, le dépassera même. »

Dans cette dernière phrase l'auteur faisait allusion aux Birmans qui, bien que de race Mon-Khmère parlaient une langue imposée par des envahisseurs.

Sur des bases philologiques le R. P. SCHMIDT avait prévu l'existence d'une race austro-asiatique et par intuition en avait

donné une sorte de portrait robot avec les caractères somatiques suivants : dolichocéphale ou mésocéphale, les yeux horizontaux et non mongoliques, base du nez large, peau foncée, cheveux ondulés, stature courte ou moyenne. L.C. BRUMPT pense que l'hémoglobine E appartient à cette race qui constitue le dénominateur commun des populations du Sud-Est asiatique. La fréquence de l'hémoglobine E permet de mesurer la composante Mon-Khmère de telle ou telle population [73].

Le R. P. SCHMIDT disait, en outre : « Il faudra réformer le concept de race malaise. A sa place il faudrait adopter celui d'une race dont la survivance en Inde et en Indochine a déjà été démontrée ; d'autre part, et plus encore qu'on ne le fait aujourd'hui, il faudrait insister sur ce fait que les déviations que constituent, par rapport à cette race, les Malais, les Javanais et les habitants des Philippines, ne sont que secondaires et qu'elles se sont produites sous l'influence des peuples mongols.

D. — CONCLUSION

L'étude de l'hémoglobine E semble confirmer l'existence d'une race austro-asiatique qui a été fort répandue aux temps préhistoriques. Elle a donné naissance à deux types de populations :

1° Soit des populations dites aborigènes d'organisation tribale, vivant dans les montagnes et les forêts, de chasse, de cueillette et de culture sur brûlis. Comme l'indiquent leurs noms Moïs, Phnongs, elles sont considérées comme sauvages par le second type de populations.

2° Il s'agit, dans ce deuxième cas, d'habitants des plaines sédentaires, paysans, cultivateurs, éleveurs, mieux nourris, plus affinis et qui, avec l'aide de la culture hindoue ont évolué vers un haut degré de civilisation, comme en témoigne l'histoire brillante des civilisations birmane, siamoise, khmère, cham, javanaise, et peut-être les civilisations préaryenne et même prédravidiennes, indo-gangétiques.

L'apport indien fut toujours plus culturel que somatique. L'efficacité colonisatrice des Indiens qui aboutit à ces royaumes hindouisés est due à ce qu'elle s'exerçait dans des populations ayant une unité linguistique et le fond de civilisation communs de l'Asie des Moussons.

Dans beaucoup de ces pays, l'aspect original fut remanié, soit par la vague islamique comme en Malaisie et à Java, soit par les Thaïs refoulés par les Chinois, soit par ces derniers qui sont les grands métisseurs de ces populations Mons-Khmères. L'apport jaune semble d'ailleurs plus important au Bengale, en Assam, au Thaïland, à Java et aux Philippines, qu'il ne le fut au Cambodge.

Le Cambodge occupe dans le Sud-Est asiatique une place très importante ; encore actuellement nous observons les tribus aborigènes Moïs, véritable survivance de la préhistoire et de l'âge néolithique. Nous trouvons, à la période historique, les restes artistiques de la civilisation angkoriennne et sur les bas-reliefs, des types Khmers semblables à ceux d'aujourd'hui. C'est le Cambodge qui représente le foyer le plus important et le plus pur de la race Mon-Khmère. Son évolution actuelle montre, chez cette race très ancienne, une parfaite adaptation et une très grande plasticité qui lui ouvre la voie de tous les progrès de la technique moderne.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

La technique d'électrophorèse de zone sur papier a permis, depuis 1949, des recherches systématiques qui ont montré qu'à côté de l'hémoglobine normale A et de l'hémoglobine fœtale F, existaient des hémoglobines anormales dont le gène est transmis selon le type mendélien dominant. Elles sont particulièrement fréquentes dans certaines races.

L'hémoglobine E, découverte en 1954 aux Etats-Unis et au Thaïland, a été détectée dès 1955 au Cambodge. Les recherches menées parallèlement aux Instituts de Biologie de Phnom-Penh et de l'Hôpital Cochin à Paris ont montré, sur 1.044 échantillons de sang de Cambodgiens non apparentés, la présence de 272 hétérozygotes A E et de 58 homozygotes E, soit 31,7 % répartis uniformément dans les différentes provinces du Cambodge.

Nos recherches personnelles chez 100 Cambodgiens de Paris, dont beaucoup de Sino-Cambodgiens, nous ont montré une proportion moindre : 12 hétérozygotes A E et 1 homozygote E, soit 13 %.

L'hémoglobine E est la mieux supportée des hémoglobines anormales jusqu'ici décrites. L'hémopathie n'a pas d'expression clinique, on n'observe pas de trouble somatique. Les sujets porteurs d'hémoglobine E paraissent cependant présenter un terrain hématique qui les sensibilise aux autres causes d'anémie : nutritionnelle, vermineuse ou post-hémorragique. Par contre, il semble que ces sujets présentent sur les individus normaux un avantage : une résistance sélective à l'égard du paludisme.

A l'heure actuelle, une complication certaine dont nous pouvons affirmer la gravité est l'interférence avec la thalassémie dont le gène est apporté au Cambodge par le métissage sino-mongol.

Les conséquences anthropologiques des travaux actuels sont très importantes : au Cambodge, l'hémoglobine E est absente chez les Chinois, les Vietnamiens, les Laotiens et les Malais. Elle existe chez les Khmers purs, les Chams et, avec une particulière fréquence, dans les populations aborigènes Phnongs et Khas. Ainsi se confirme l'opinion de Georges COEDÈS : « Le Cambodgien est un Phnong hindouisé. »

Absente dans les autres parties du monde, l'hémoglobine E est vraiment caractéristique du Sud-Est asiatique depuis l'Inde jusqu'aux Philippines. Sa distribution géographique correspond à celle des langues Mons-Khmères. Sa fréquence dans une population permet d'évaluer la composante anthropologique Mon-Khmère. Ainsi se trouverait confirmée l'existence, aux temps préhistoriques, d'une race brune austro-asiatique dotée d'un langage et d'une civilisation particulière. Certaines populations aborigènes montagnardes et forestières, qui en sont encore au stade d'organisation tribale, en seraient la survivance.

Dans les plaines, sous l'influence de la culture hindoue à la période historique, cette race a pu donner les brillantes civilisations de l'Asie des Moussons (Birmanie, Siam, Cambodge, Champa, Java).

Si au Cambodge, les Khmers sont restés relativement purs, dans beaucoup d'autres pays, l'aspect des populations a été remanié tantôt par la vague islamique, tantôt par un important métissage chinois.

Tel est l'intérêt anthropologique et historique de l'hémoglobine E. Son importance dans la pathologie cambodgienne pourra être précisée le jour où l'électrophorèse systématique sera mise à la disposition de nos cliniciens.

Dès maintenant, l'eugénique commande de prévenir l'association du gène de l'hémoglobine E et du gène thalassémique dont la détection constitue un autre problème important.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
GALLIARD

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

1. ROCHE (J.), DERRIEN (Y.), REYNAUD (J.), LAURENT (G.) et ROCQUES (M.). — Sur l'hétérogénéité des hémoglobines. I : Technique d'établissement des courbes de solubilité et premiers essais de fractionnement. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1954, 36, 51-63.)
2. STERN (K.G.), REINER (M.) et SILBER (R.H.). — On the electrophoretic pattern of red blood cell proteins. (*J. B. C.*, 1945, 161, 731.)
3. PAULING (L.), ITANO (A.H.), SINGER (S.J.) et WELLS (I.C.). — Sick cell anemia : molecular disease. (*Science*, 1949, 110, 543-548.)
4. ITANO (H.A.). — Solubilities of naturally occurring mixtures of human hemoglobin. (*Arch. Biochem. Biophys.*, 1953, 47, 148.)
5. ROCHE (J.) et DERRIEN (Y.). — Les hémoglobines humaines et les modifications physiologiques et pathologiques de leurs caractères. (*Sang*, 1953, 24, 97.)
6. PRINS (H.K.) et HUISMAN (T.H.J.). — Chromatographic behaviour of hæmoglobin E. (*Nature*, 1956, 177, 840.)
7. DERRIEN (Y.). — Les hémoglobines humaines et leur pathologie. (*Revue Path. Gén.*, 1956, 56, 1.572.)
8. BEAVEN (G.H.), HOCH (H.) et HOLIDAY (E.R.). — The hæmoglobin of the human fœtus in infant : Electrophoretic and spectroscopic differentiation of adult and foetal types. (*Biochem. J.*, 1951, 49, 374.)
9. SINGER (K.), CHERNOFF (A.I.) et SINGER (L.). — Studies on abnormal hemoglobins. I : Their démonstration in sickle cell anemia and other hematologic disorders by means of alkali denaturation. II : Their identification by means of the method of fractional denaturation. (*Blood*, 1951, 6, 413 et 429.)
10. HARRIS (J.W.). — Studies on the destruction of red blood cells. VIII : Molecular orientation in sickle cell hemoglobin solutions. (*Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1950, 75, 97.)
11. GAJDOS (A.) et DANTCHEV (D.). — La synthèse privilégiée de l'hémoglobine alcalino-résistante dans la réparation de certaines anémies. (V^e Congrès International de Transfusion Sanguine, Paris, 1954.)

12. EDINGTON (G.M.), LEHMANN (H.) et SCHNEIDER (R.G.). — Characterization and genetics of hæmoglobin G. (*Nature*, 1955, 175, 850.)
13. SCHWARTZ (H.C.) et SPAET (T.H.). — Hemoglobin G : 5^e abnormal hemoglobin. (*Clin. Research Proc.*, 1955, 3, 51.)
14. RIGAS (D.A.), KOLER (R.D.) et OSGOOD (E.E.). — Hemoglobin H. (*J. Labo. Clin. Med.*, 1956, 47, 51.)
15. THORUP (O.A.), ITANO (H.A.), WHEBY (M.) et LEAVELL (B.S.). — Hemoglobin J. (*Science*, 1956, 123, 889.)
16. ROBINSON (A.R.), ZUELZER (W.W.) NEEL (J.V.), LIVINGSTONE (F.B.) et MILLER (M.J.). — Two « fast » hemoglobin components in Liberian blood samples. (*Blood*, 1956, 11, 902.)
17. BATTLE (J.D.) et LEWIS (L.). — An undescribed human hemoglobin associated With hereditary hemolytic anemia. (*J. Lab. Clin. Med.*, 1954, 44, 765.)
18. INGRAM (V.M.). — A specific chemical difference between the globins of normal human and sickle cell anæmia hæmoglobin. (*Nature*, 1956, 178, 792.)
19. ITANO (H.A.). — Qualitative and quantitative control of adult hemoglobin synthesis. A multiple allele hypothesis. (*Am. J. Human Genetics*, 1953, 5, p. 34.)
20. BESSIS (M.) et BRETON-GORIUS (J.). — Trois aspects du fer dans des coupes d'organes examinées au microscope électronique. (Ferri-tine et dérivé dans les cellules intestinales, les érythroblastes et les cellules réticulaires.) (*C. R. Acad. Sc.*, 1957, 245, pp. 1.271-1.272.)
21. BESSIS (M.) et BRETON-GORIUS (J.). — Etude au microscope électronique du fer dans les cellules de la série érythrocytaire normale et pathologique. (*Rev. Hématol.*, 1957, 12, pp. 43-63.)
22. DERRIEN (Y.) et REYNAUD (J.). — Etude comparée des hémoglobines humaines normales et pathologiques par électrophorèse en veine liquide en tampon cacodylate dilué. Distinction des hémoglobines d'anémie de Cooley et de nouveau-nés. (*C. R. Soc. Biol.*, 1955, 149, p. 1.595.)
23. DIACONO (H.) et CASTAY (M.). — Différenciation sérologique des hémoglobines. (*La Sem. des Hôp. Pathol. Biol.*, 1957, vol. 5, n° 13, pp. 1.549-1.557.)
24. VANDEPITTE (J.) et DELAISSE (J.). — Sicklémie et paludisme. Aperçu du problème et contribution personnelle. (*Soc. Belge de Méd. Trop.*, 19 octobre 1957.)
25. ITANO (H.A.), BERGREN (W.R.) and STURGEON (P.). — Identification of a fourth abnormal human hemoglobin E. (*J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 2.278.)

26. MINNICH (V.), SUPA NA-NAKORN, CHONGCHAREONSUK (S.) and KOCHASENI (S.E.). — Mediterranean Anemia. A study of thirty-two cases in Thailand. (*Blood IX*, 1954, n° 1, pp. 1-23.)
27. CHERNOFF (A.I.), MINNICH (V.) and CHONGCHAREONSUK (S.). — Hemoglobin E, hereditary abnormality of human hemoglobin. (*Science*, 1954, 120, 605.)
28. SUPA NA-NAKORN, MINNICH (V.) and CHERNOFF (A.I.). — Occurrence of abnormal hemoglobin E in Thailand. (*J. Labo. Clin. Med.*, 1954, 44, p. 903.)
29. CHERNOFF (A.I.), MINNICH (V.), CHONGCHAREONSUK (S.), SUPA NA-NAKORN and CHERNOFF (R.). — Clinical, Hematological and genetic studies of hemoglobin E. (*J. Lab. Clin. Med.*, 1954, 44, 780.)
30. LIE-INJO LUAN-ENG. — Hemoglobin E in Indonesia. (*Nature*, 1955, 176, p. 469.)
31. AKSOY (M.), BIRD (G.W.G.), LEHMANN (H.), MOURANT (A.E.), THEIN (H.) and WICKREMASINGHE. — Hemoglobin E in Asia. (*J. Physio.*, 1955, n° 3, 130, pp. 56-57.)
32. LEHMANN (H.), STORY (P.), THEIN (H.). — Hemoglobin E in Burmese two cases of hemoglobin E disease. (*Brit. Med. J.*, 1956, 1, 4966, pp. 544-547.)
33. GRAFF (J.A.E.), IKIN (E.W.), LEHMANN (H.), MOURANT (A.E.), PARKIN (D.M.) et WICKREMASINGHE (R.L.). — Hemoglobin E and Blood Group in the Veddas. (*Physio.*, 1956, 127, p. 41.)
34. STRANSKY (E.). — Hemoglobin E. (*Brit. Med. Journal*, 1956, vol. 1, 4978, pp. 1300-1301.)
35. BERGREN (W.R.), STURGEON (P.) and ITANO (H.A.). — Zone electrophoresis of abnormal hemoglobins. (*Acta Haematologica*, 1954, 12, p. 160.)
36. DERRIEN (Y.) et LAURENT (G.). — Sur la détermination quantitative de la fraction alcalino-résistante des hémoglobines humaines. (*C. R. Soc. Biol.*, 1954, 148, p. 710.)
37. BIRD (G.W.G.) et LEHMANN (H.). — The finding of hemoglobin D disease in a Sikh. (*Man.*, janvier 1956, 55, 1.)
38. SCHEINBERG (I.H.), HARRIS (R.S.) et SPITZER (J.L.). — Differential titration by means of paper electrophoresis and the structure of human hemoglobin. (*Proc. Nat. Acad. Sc. U.S.A.*, 1954, T. 40, p. 777.)
39. DERVICHIAN (D.G.), FOURNET (G.), GUINIER (A.) et PONDER (E.). — Structure submicroscopique des globules rouges contenant des hémoglobines anormales. (*Rev. d'Hémat.*, 1952, n° 4, 7, p. 567.)
40. BESSIS (M.), BRICKA (M.) et BRETON-GORIUS (J.). — Différents aspects de la surface des érythrocytes falciformes observés au microscope électronique. (*Rev. d'Hém.*, 1953, n° 2, 8, p. 222.)

41. JENSEN (W.N.), RUCKNAGEL (D.L.) et JAPE TAYLOR (W.). — Relationship of sickling phenomenon to blood oxygene at various sites in the body (studied by venous catheterization) as contrasted with *in vitro* sickling. (*J. Lab. Clin. Med.*, 1956, n° 5, 48, p. 822.)
42. JONXIS (J.H.P.), HUISMAN (T.H.J.), Van der SCHAAF (P.G.), etc... — Amino-acid composition of hemoglobin E. (*Nature*, 1956, 177, 4.509, pp. 627-628.)
43. OLIVIER (G.). — Les populations du Cambodge (Anthropologie physique). 1958. (Masson, édit.)
44. CHERNOFF (A.I.), MINNICH (V.), SUPA NA-NAKORN, TUCHINDA (S.), KASHEMSANT (C.) et CHERNOFF (R.R.). — Studies on hemoglobin E. I : The clinical, hematologic and genetic characteristics of the hemoglobin E syndromes. (*J. Lab. Clin. Med.*, 1956, 47, 455.)
45. LIE-INJO LUAN-ENG, OEY HEEY GIOK. — Homozygous hæmoglobin E diseases in Indonesia. (*Lancet*, 1957, 272, 6.958, pp. 20-23.)
46. ITANO (H.A.) et NEEL (J.V.). — A new inherited abnormality of human hemoglobin. (*Proc. Nat. Acad. Sc.*, 1950, 36, 613.)
47. STURGEON (P.), ITANO (H.A.) et BERGREN (W.R.). — Clinical manifestations of inherited abnormal hemoglobins. I : The interaction of hemoglobin S with hemoglobin D. (*Blood*, 1955, 10, 389.)
48. DACIE (J.V.). — The hæmolytic anæmias. (London, Churchill, 1954.)
49. STEWART (J.W.) et MAC IVER (J.E.). — Sick cell-hemoglobin D disease in a mulatto girl. (*Lancet*, 1956, 1, 23.)
50. SCHWARTZ (H.C.), SPAET (T.H.) et coll. — Combinations of Hb G, Hb S and Thalassemia occuring in one family. (*Blood*, 1957, 3, 238.)
51. AKSOY (M.) et LEHMANN (H.). — The first observation of sickle cell-Hb E disease. (*Nature*, 1957, n° 4.572, 179, 1.248.)
52. WHIPPLE (G.H.) and BRADFORD (W.L.). — Racial or familial anaemia of children associated with fundamental disturbances of bones and pigment metabolism. (Cooley - von Jakson). (*Am. J. Dis. Chil.*, Rng., 1953, T. 44, pp. 336-365.)
53. SILVESTRONI (E.) et BIANCO (I.). — Recherches cliniques, génétiques et hématologiques sur la maladie microcytique constitutionnelle et sur la maladie de Cooley. (*Hæmatologica*, 1948, n° 2, 31, pp. 135-190.)
54. ASTALDI (G.), TOLENTINO (P.) et SACHETTI (C.). — La talassemia (Morbo di Cooley e forme affini). (*Tipografia del Libro*, Pavia, 1951.)
55. WINTROBE (M.M.). — Clinical hematology. (*Lea and Febiger*, Philadelphie, 1956.)

56. THOR PENG-THONG. — La thalassémie au Cambodge. (*Thèse*, Paris, 1958.
57. ITANO (H.A.). — (*Science*, 1953, 117, p. 89 et *Arch. Bioch.*, 1953, 47, p. 148.)
58. VALENTINE (W.N.) and NEEL (J.N.). — Hematologic and genetic study of the transmission of thalassemia. (*Arch. Int. Med.*, 1944, 74, p. 185.)
59. DE TRAVERSE (P.M.), COQUELET (M.L.) et BRUMPT (L.). — Présence, variations et signification d'une hémoglobine lente à pH 9,2, chez le sujet normal et l'hétérozygote thalassémique (électrophorèse sur papier). (*Soc. de Biol.*, séance du 11 janvier 1958.)
60. KUNKEL (H.G.) et WALLENIUS (G.). — New hemoglobin in Normal adult Blood. (*Science*, 1955, T. 122, p. 288.)
61. CEPPELLINI (R.). — L'hémoglobine normale A₂. Variations quantitatives chez les sujets normaux et thalassémiques: (*La Trasf. del Sangue*, 1956, T. 1, p. 1.)
62. BERNASCONI (C.). — Premesse metodologica sulla determinazione quantitativa delle emoglobine con l'elettroforesi su amido. (*Hæmatologica Archivio*, 1956, n° 11, 41, pp. 869-878.)
63. CÈDÈS (G.). — Les Etats hindouisés d'Indochine et d'Indonésie. (*Introduction*, 1948.)
64. BOIVIN (P.) et HARTMANN (L.). — Essai d'analyse immunologique des Hb humaines, par la méthode de diffusion en milieu gélifié et l'immuno-électrophorèse. (*Revue Française d'Etudes Cliniques et Biologiques*, 1958, n° 1, V. III, pp. 50-53.)
65. BRUMPT (L.C.), DE TRAVERSE (P.M.) et COQUELET (M.L.). — Détection des dystrophies globulaires et des hémoglobines anormales. (*Ann. Biol. Clin.*, 1957, 15, 567.)
66. BRUMPT (L.C.), DE TRAVERSE (P.M.) et COQUELET (M.L.). — Sur l'hémoglobine des cervidés. (*C. R. Soc. Biol.*, 1956, 150, 2, 292.)
67. DE TRAVERSE (P.M.), COQUELET (M.L.) et BRUMPT (L.C.). — Sur les rapports de l'hémoglobine et de la falciformation des hématies chez les cervidés. (*C. R. Soc. Biol.*, 1956, 150, 1.107.)
68. BRUMPT (L.C.), DE TRAVERSE (P.M.) et COQUELET (M.L.). — Interaction entre hémoglobine E et trait thalassémique au Cambodge. (*C. R. Soc. Biol.*, 1956, 150, 147.)
69. BRUMPT (L.C.), DE TRAVERSE (P.M.), BRUMPT (V.) et COQUELET (M.L.). — L'hémoglobine E des Cambodgiens et ses conséquences. (*C. R. Acad. Sci.*, 1957, 244, 4, 496.)
70. BRUMPT (L.C.), BRUMPT (V.), COQUELET (M.L.) et DE TRAVERSE (P.M.). — La détection de l'hémoglobine E (Etude des populations cambodgiennes). (*Revue d'Hématologie*, 1958, 13, 1, 21.)

71. BRUMPT (L.C.). — L'anémie de Cooley : Thalassémie ou Sinémie.
(*Bull. Ac. de Méd.*, 1955, 139, 20, 333.)
 72. BRUMPT (L.C.) et BRUMPT (V.). — Résistance au paludisme et hémoglobines anormales, en particulier Hb E. (*Soc. de Pathol. Exotique*, avril 1958, sous presse.)
 73. BRUMPT (L.C.), DE TRAVERSE (P.M.), BRUMPT (V.) et COQUELET (M.L.).
— Intérêt anthropologique de l'étude des hémopathies constitutionnelles dans le Sud-Est asiatique (Thalassémie et Hémoglobine E). (*Société d'Anthropologie*, avril 1958, sous presse.)
-

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE I. — Généralités sur les hémoglobines	1
— <i>Caractères des hémoglobines humaines</i>	2
— <i>Génétique des hémoglobines</i>	7
— <i>Méthodes de détection des hémoglobines</i>	12
— <i>Anthropologie des hémoglobines</i>	20
CHAPITRE II. — Historique de l'hémoglobine E	23
CHAPITRE III. — Caractères de l'hémoglobine E.. .. .	26
CHAPITRE IV. — Détection de l'hémoglobine E	27
CHAPITRE V. — Etude clinique de l'hémoglobine E	29
— <i>Etat homozygote</i>	30
— <i>Etat hétérozygote</i>	37
— <i>Etat double hétérozygote</i>	40
— <i>Interaction entre l'hémoglobinoase E et d'autres maladies</i> ..	41
CHAPITRE VI. — Diagnostic de l'hémoglobinoase E	54
CHAPITRE VII. — Traitement et prophylaxie.. .. .	57
CHAPITRE VIII. — Distribution géographique de l'hémoglobine E . . .	59
CHAPITRE IX. — Etude anthropologique	63
RÉSUMÉ ET CONCLUSION	69
BIBLIOGRAPHIE	71

